

Infektionen mit Herpesviren
und Hepatitis B-Virus bei Patienten
mit Nierentransplantation
des Klinikums Großhadern

Margot Bayer

Bayer, Margot

Disbui. München

1988

Aus dem Max von Pettenkofer-Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. F. Deinhardt

Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B- Virus
bei Patienten mit Nierentransplantation
des Klinikums Großhadern

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margot Bayer
aus Eltmann/Main

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Frösner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. U. Finsterer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.1988

Meinen lieben Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Zielsetzung</u>	3
3.	<u>Material und Methoden</u>	4
3.1.	<u>Material</u>	4
3.2.	<u>Methoden</u>	6
3.2.1.	Komplementbindungsreaktion	7
3.2.2.	Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA)	8
3.2.3.	Virusisolierung	11
3.2.4.	Immunperoxidase	16
3.2.5.	Immunfluoreszenztechnik	20
3.2.6.	Radioimmunoassay: Nachweis von Hepatitis B	23
3.2.6.1.	Nachweis von HB _s -Ag	23
3.2.6.2.	Nachweis von Anti-HB _s	24
3.2.6.3.	Nachweis von Anti-HB _c	24
3.2.6.4.	Nachweis von HB _e -Ag	25
3.2.6.5.	Nachweis von Anti-HB _e	25
4.	<u>Untersuchungen und Ergebnisse</u>	27
4.1.	<u>Zusammenfassung sämtlicher Untersuchungen und Ergebnisse</u>	28
4.1.1.	Nierentransplantationspatienten	28
4.1.2.	Vergleichsgruppen	30
4.1.2.1.	Dialysepatienten	30
4.1.2.2.	Blutspender	30
4.2.	<u>Nachweis einer Cytomegalie-Infektion</u>	34
4.2.1.	Positive Ergebnisse verschiedener Nachweismethoden	34
4.2.2.	Häufigkeit und zeitliche Verteilung	34
4.2.3.	Persistenz von IgM-Antikörperbildung und Virusausscheidung	41
4.2.4.	IgM-Antikörperbildung bei Patienten mit Nierentransplantation	45

4.2.5.	Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Cytomegalie-Infektion	46
4.2.6.	Häufigkeit der Cytomegalie-Infektion bei den Vergleichsgruppen	53
4.2.6.1.	Blutspender	53
4.2.6.2.	Dialysepatienten	53
4.2.6.3.	Vergleich der Inzidenz in allen drei Untersuchungskollektiven	54
4.3.	<u>Nachweis von Herpes simplex-Infektionen</u>	56
4.3.1.	Positive Ergebnisse verschiedener Nachweismethoden	56
4.3.2.1.	Häufigkeit und zeitliche Verteilung bei Patienten mit Nierentransplantation	56
4.3.2.2.	Häufigkeit und zeitliche Verteilung innerhalb der ersten 14 Wochen nach Nierentransplantation	61
4.3.3.	Korrelation präoperativ nachgewiesener Antikörper zur postoperativen Infektion	63
4.3.4.	Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Herpes simplex-Infektionen	65
4.3.4.1.	Zeitpunkt des Nachweises einer Infektion	65
4.3.5.	Häufigkeit der Herpes simplex-Infektion in den Vergleichsgruppen	68
4.3.5.1.	Blutspender	68
4.3.5.2.	Dialysepatienten	68
4.3.5.3.	Vergleich der Ergebnisse in allen drei Untersuchungskollektiven	69
4.4.	<u>Nachweis einer Infektion mit Epstein-Barr-Virus</u>	70
4.4.1.	Infektion durch EBV bei Nierentransplantationstransplantationspatienten	70
4.4.2.	Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Infektionen mit EBV	70
4.4.3.	Beziehung der präoperativ vorhandenen EBV-Antikörper zur Häufigkeit postoperativer Infektionen	73
4.4.4.	Wertigkeit der Untersuchungen zum Nachweis der EBV-Infektion	74
4.4.5.	Titerbewegungen in der EBV-Diagnostik	74
4.4.6.	Positive Ergebnisse aus den Untersuchungen der Vergleichsgruppen	76
4.4.6.1.	Blutspender	76
4.4.6.2.	Dialysepatienten	77
4.4.6.3.	Vergleichende Zusammenfassung der Ergebnisse in allen Patientengruppen	78

4.5.	<u>Nachweis einer Infektion durch Varicella-Zoster-Virus</u>	79
4.5.1.	Positive Ergebnisse bei Patienten mit Nierentransplantation	79
4.5.2.	Häufigkeit und zeitliche Verteilung	80
4.5.3.	Beziehung zwischen präoperativ nachgewiesenen Antikörpern gegen VZV und einer postoperativen Infektion	81
4.5.4.	Nachweis von Antikörpern gegen VZV in den Vergleichsgruppen	82
4.5.4.1.	Blutspender	82
4.5.4.2.	Dialysepatienten	82
4.5.4.3.	Vergleichende Zusammenfassung der Ergebnisse in allen drei Patientengruppen	83
4.6.	<u>Nachweis von Infektionen mit Hepatitis B-Virus</u>	84
4.6.1.	Hepatitis B-Virusinfektion bei Patienten mit Nierentransplantation	84
4.6.2.	Serologische Befunde bei präoperativ mit Hepatitis B-Virus infizierten Patienten	86
4.6.3.	Zeitliches Auftreten der Hepatitis B-Infektion	87
4.6.4.	Präoperativer Hepatitis B-Status in Beziehung zur postoperativen Serokonversion	88
4.6.5.	Häufigkeit von Hepatitis B in den Vergleichsgruppen	89
4.6.5.1.	Blutspender	89
4.6.5.2.	Dialysepatienten	89
4.6.5.3.	Vergleichende Zusammenfassung der Ergebnisse in allen drei Patientengruppen	90
4.7.	<u>Häufigkeit von Mehrfachinfektionen bei Patienten mit Nierentransplantation</u>	91
5.	<u>Diskussion</u>	97
5.1.	<u>Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus bei Patienten mit Nierentransplantation</u>	97
5.2.	<u>Nachweis von Infektionen mit Cytomegalievirus</u>	97

	Seite
5.3. <u>Nachweis von Infektionen mit Herpes simplex-Virus</u>	113
5.4. <u>Nachweis von Infektionen mit Epstein-Barr-Virus</u>	123
5.5. <u>Nachweis von Infektionen mit Varicella-Zoster-Virus</u>	128
5.6. <u>Nachweis von Infektionen mit Hepatitis B-Virus</u>	131
5.7. <u>Auftreten mehrfacher Virusinfektionen bei Patienten mit Nierentransplantation</u>	137
6. <u>Zusammenfassung</u>	139
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	
8. <u>Lebenslauf</u>	

1. Einleitung

1954 gelang in Boston die erste Transplantation einer menschlichen Niere zwischen eineiigen Zwillingen.

Zehn Jahre später, 1964, fand auch in Deutschland eine Nierentransplantation statt. Inzwischen sind es insgesamt ca. 90.000.

Die Nierentransplantation steht heute in der Therapie der Niereninsuffizienz gleichberechtigt neben der Dialyse. Sie stellt zwar immer noch eine risikoreiche Therapieform dar, verhilft aber oft zu einer wesentlich besseren Lebensqualität (Anders et al. 1981 - 2).

Die Komplikationen treten hauptsächlich in der Frühphase nach der Operation auf (Anders et al. 1981, Betts et al. 1977, Cappel et al. 1978 - 2, 11, 15).

Neben den allgemeinen Risiken, die mit einer Operation verbunden sind, gilt das Hauptaugenmerk dem Problem der Transplantationsabstoßung und deren Bekämpfung.

Die Patienten müssen sich zur Vermeidung einer Abstoßung des fremden Organs postoperativ einer immunsuppressiven Therapie unterziehen. Diese wiederum ist mit einem hohen Risiko für bakterielle und virale Infektionen verbunden, die aufgrund der geschwächten Abwehrlage einen schweren Verlauf nehmen können.

Eine besondere Bedeutung besitzen dabei die Viren der Herpesgruppe. Zu ihnen werden gezählt die Erreger der Cytomegalie, des Herpes simplex und der Varicella-Zoster-Infektion; weiter gehört das Epstein-Barr-Virus in diese Gruppe.

Da die Herpesviren nach der Primärinfektion (die in der Regel präoperativ erfolgt) im Körper des Patienten verbleiben, können sie bei Veränderungen der Abwehrlage - hier durch die postoperative immunsuppressive Therapie - zu endogenen Reinfektionen führen. Subklinische Infektionen, aber häufig auch schwere, bisweilen tödlich verlaufende Allgemeininfektionen mit Pneumonie und Hepatitis werden beobachtet (Cappel et al., Fiala et al. 1975, Hedley-White, Craighead 1965, Sopko, Anuras 1978, Spencer 1975 - 15, 36, 46, 88, 89).



Man nimmt auch an, daß diese Viren sogar das Transplantat selbst befallen können und somit als eine der Ursachen für die Transplantatabstoßung anzusehen sind (Cappel et al. 1978, Richardson et al. 1981 - 15, 82).

Eine wesentliche Rolle bei Transplantationspatienten wird auch der Hepatitis B zugeschrieben (Cappel et al. 1978 - 15).

Die Infektion erfolgt in der Regel parenteral. Da sie häufig durch Blut übertragen wird (Diosi et al. 1969, Henle et al. 1970 - 30, 48), besteht auch die Möglichkeit einer Infektion durch transplantierte Organe von seropositiven Spendern (Ho et al. 1975, Suwansirikul et al. 1977, Tobin et al. 1979 - 50, 93, 98).

Das Infektionsrisiko, das schon durch die zahlreichen parenteralen Eingriffe während der stationären Behandlung gegeben ist, und der Verlauf einer Infektion wird vermutlich zudem durch die Immunsuppression vermehrt bzw. erschwert (Hedley-White 1965 - 46).

2. Zielsetzung

Ziel dieser prospektiven Studie ist es, zu prüfen, ob Infektionen oder Reinfektionen mit Erregern der Hepatitis B und mit Viren der Herpes - gruppe (Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus, Herpes simplex-Virus und Varicella-Zoster-Virus)

1. nach Nierentransplantation häufiger auftreten als in einer Vergleichsgruppe von Münchner Blutspendern und einer Vergleichs - gruppe von Dialysepatienten.
2. durch die immunsuppressive Therapie begünstigt werden.
3. mit einer Depression der zellulären Immunreaktion gegen virus - assoziierte Antigene einhergehen.

Unter der Annahme, daß die immunsuppressive Therapie einen Einfluß auf Häufigkeit und Verlauf der Infektionen haben, sollen im Rahmen der Studie verschiedene virologische Nachweismethoden hinsichtlich einer frühzeitigen und spezifischen Diagnose einer Virusinfektion bzw. deren Reaktivierung geprüft werden.

Dies soll die Kliniker bei der Indikationsstellung zur klinischen Be - handlung einer Infektion unterstützen und eine Entscheidungshilfe in der Wahl der Therapie geben. Die klinischen Symptome sind oft nicht eindeutig und können vielfältige Ursachen haben. Häufig lassen sie eher eine Abstoßungsreaktion vermuten, die ja eine gegensätzliche Therapiemaßnahme erfordert als eine nachgewiesene Virusinfektion, und zwar eine Erhöhung der Dosierung von Immunsuppressiva anstatt der Er - niedrigung bei einer Infektion.

3. Material und Methoden

3.1. Material und untersuchte Personengruppen

Vom März 1979 bis September 1981 wurden im Verlauf der Studie von Patienten Blut vor der Nierentransplantation und in regelmäßigen Abständen bis zu einem Jahr nach der Transplantation für serologische Untersuchungen auf Hepatitis B und Herpesviren gesammelt. Zusätzlich wurde, soweit möglich, bei jeder Blutentnahme auch Rachenspülwasser und Urin für Versuche der Virusisolierung gesammelt (die Kulturen waren so angelegt, daß hauptsächlich Cytomegalie- und Herpes simplex-Viren isoliert werden konnten).

Insgesamt wurden 84 Patienten mit Nierentransplantation des Klinikums Großhadern untersucht. 12 dieser Patienten wurden nicht zur Auswertung herangezogen, da diese nicht regelmäßig oder mindestens einen Monat lang beobachtet werden konnten.

Somit verblieben schließlich 72 Patienten in der Studie. Von diesen konnten wiederum 26 ein Jahr lang beobachtet werden.

Im Laufe der Zeit schieden also nach und nach 46 Patienten aus. Die Gründe waren hauptsächlich Transplantationsversagen und die Weiterbehandlung der Patienten in anderen Häusern außerhalb Münchens.

Die Korrelation virusserologischer Befunde mit der klinischen Symptomatik ist Ziel einer weiteren, von Stefan Schleibner derzeit erstellten Dissertation.

Die Altersverteilung war bei den Nierentransplantationspatienten 12 bis 63 Jahre mit einem mittleren Alter von 35,5 Jahren.

Bei den Vergleichsgruppen begnügten wir uns mit der Abnahme von Blutproben, da hier der Nachweis einer stattgefundenen Infektion durch serologische Untersuchungen als ausreichend angesehen wurde. Bei den Nierentransplantationspatienten bestand die Möglichkeit, daß die Immunsuppression auf die Antikörperbildung soviel Einfluß hat, daß die serologische Diagnose einer Infektion erschwert wäre (Craighead 1969, Nagington 1971 - 24, 68).

Als eine Vergleichsgruppe dienten Blutspender des Blutspendezentrums des Bayerischen Roten Kreuzes in München. Diese sollten die gesunde Normalbevölkerung repräsentieren. Untersucht wurden 98 Blutspender aus München im Alter von 18 bis 56 Jahren (Mittelwert 31 Jahre).

Eine weitere Vergleichsgruppe bildeten Dialysepatienten, deren Seren routinemäßig in Abständen von 1 - 3 Monaten zur Untersuchung in das Max v. Pettenkofer-Institut eingeschickt wurden.

In die Studie aufgenommen wurden 35 Dialysepatienten des Klinikums Großhadern im Alter zwischen 13 und 44 Jahren (Mittelwert 32,5 Jahre). Von diesen wurden 8 für die Dauer eines Jahres untersucht, die übrigen konnten aus organisatorischen Gründen nicht weiterverfolgt werden. Außerdem wurden 11 Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation aus der Dauerdialyse-Therapie entlassen. Diese wurden schließlich in der Gruppe der Transplantationspatienten weiter untersucht.

3.2. Methoden

Folgende, im Anschluß genauer beschriebener Methoden wurden zum Nachweis der Herpes-Virus-Infektionen und der Hepatitis B eingesetzt:

Cytomegalie-Virus(CMV):	Komplementbindungsreaktion ELISA IgM und IgG Virusisolierung Immunperoxidase (Identifizierung)
Herpes simplex-Virus (HSV):	Komplementbindungsreaktion Virusisolierung Immunperoxidase (Identifizierung)
Epstein-Barr-Virus (EBV):	Immunfluoreszenztechnik zum Nachweis von Anti-VCA IgG und Anti-EA IgG
Varicella-Zoster-Virus (VZV):	Komplementbindungsreaktion
Hepatitis B-Virus:	Radioimmunologische Methoden zum Nachweis von HB _S Ag, Anti-HB _S , Anti-HB _C , HB _e Ag und Anti-HB _e

3.2.1. Komplementbindungsreaktion KBR

Diese klassische Methode der Virusserologie wurde in der Mikrotechnik durchgeführt.

Das Testprinzip und die Durchführung ist in der einschlägigen Literatur ausführlich beschrieben, u.a. auch in "Virologische Arbeitsmethoden", Band II von Mayr, Springer-Verlag (63). Auf eine detaillierte Beschreibung der allgemein geläufigen Arbeitstechnik soll hier aus diesem Grund verzichtet werden.

Es wurden spezifische virale Antigene und Reagenzien der Behring-Werke AG, Marburg verwendet:

Cytomegalie-, Herpes simplex Typ 1- und Varicella/Zoster-Antigen; hergestellt aus mit diesen Viren infizierten Gewebekulturen menschlicher Zellen

Cytomegalie-, Herpes simplex Typ 1- und Varicella/Zoster-Kontroll - antigen negativ (human)

Cytomegalie-, Herpes simplex Typ 1- und Varicella/Zoster-Kontroll - antigen positiv (human)

Hammelblut, konserviert

Meerschweinchen-Komplement

Ambozeptor (Hämolysin), gewonnen durch Immunisierung von Kaninchen mit Schafererythrozyten

Die KBR wurde durchgeführt zum Nachweis von Cytomegalie-, Herpes simplex- und Varicella-Zoster-Virusinfektionen.

3.2.2. Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay

ELISA

(Schmitz et al. 1977, Voller, Bidwell 1976, Yolken, Leister 1981, Ziegelmaier et al. 1978 - 86, 101, 107, 108)

Da die Cytomegalie-Infektion im Verlauf der Studie eine überragende Rolle spielte, wurde deren Nachweis zusätzlich mit Hilfe des ELISA durchgeführt, wobei sowohl spezifische IgM- als auch IgG-Antikörper bestimmt wurden.

Verwendet wurden Reagenzien der Behringwerke AG, Marburg, Westdeutschland: "Enzygnost - Cytomegalie" - Testplatten, beschichtet mit Antigen und Kontroll-Antigen negativ, 12 x 8 Reaktionsvertiefungen
Cytomegalie-Kontrollserum positiv, human
sowie Zusatzreagenzien

Der Test beruht auf folgendem Prinzip:

Die im Probandenserum gesuchten Antikörper verbinden sich mit dem Antigen, mit dem die Mikrotiterplatten beschichtet sind. Mit diesem Komplex reagiert Antikörper-Enzym-Konjugat. Als Markerenzym dient die alkalische Phosphatase. Nach Zugabe einer Substratlösung entsteht bei Vorhandensein von Antikörper-Antigen-Komplexen durch enzymatische Spaltung ein grüner Farbstoff. Als Substrat zum Nachweis dient 5-Nitrophenylphosphat. Nicht gebundene Reaktanten werden durch Waschen entfernt.

Der ELISA ist der Komplementbindungsreaktion an Empfindlichkeit und Spezifität überlegen (Castellano et al. 1977, Ziegelmaier et al. 1978 - 16, 108).

Der Vorteil liegt außerdem in der Möglichkeit des gezielten Nachweises von IgM-Antikörpern, die beweisend für eine frische Virusinfektion sind. Ein Abwarten des Titeranstiegs über 2-3 Wochen ist hier im Gegensatz zur Komplementbindungsreaktion kaum erforderlich.

Testdurchführung:

1. Verdünnen der Probandenserum mit Verdünnungspuffer: für die Bestimmung von IgG 1:5, für IgM 1:40.
2. 3-maliges Waschen der Testplatten mit jeweils ca. 0,2 ml Waschlösung pro Vertiefung. Dabei verbleibt die Waschlösung jeweils 1-2 Minuten in der Testplatte.
3. Vorlegen von 0,15 ml Verdünnungspuffer pro Vertiefung. Bei Untersuchung auf IgM wird jeweils die erste Vertiefung einer Titrationsserie ausgelassen.

4. a) Bestimmung von IgG-Antikörpern:

Titration nach Schema a (siehe Zeichnung unten):

Zufügen von je 0,05 ml des 1:5 vorverdünnten Probandenserums in die erste Vertiefung für Antigen und Kontroll-Antigen zu den 0,15 ml Verdünnungspuffer (ergibt Verdünnung 1:20). Überpipettieren von 0,05 ml Serumverdünnung mit Einzel- oder Multikanalpipette. Aus der letzten Vertiefung einer Verdünnungsreihe werden 0,05 ml verworfen.

b) Bestimmung von IgM-Antikörpern:

Zufügen von jeweils 0,1 ml des 1:40 vorverdünnten Probandenserums in die dafür vorgesehenen Vertiefungen, in denen kein Verdünnungspuffer vorgegeben wurde.

Übertitrieren von 0,05 ml Serumverdünnung wie unter a) beschrieben, ergibt Verdünnungsreihe nach Schema b) in der Zeichnung.

Schema a)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1: 20	+	-									+	-
1: 80	+	-									+	-
1: 320	+	-									+	-
1: 1280	+	-									+	-
	+	-									+	-
	+	-									+	-
	+	-									+	-
	+	-									+	-

Schema b)

1: 40
1: 160
1: 640
1: 2560

+ = antigenbeschichtete Vertiefung
- = beschichtet mit Kontroll-Antigen negativ

5. Die Testplatten werden eine Stunde lang in einer feuchten Kammer bei 37°C inkubiert.
6. Absaugen der Serumverdünnungen und Waschen der Testplatten wie unter Punkt 2. beschrieben.
7. Pro Vertiefung werden 0,05 ml der gebrauchtsverdünnten Enzym-Konjugat-Lösung zugegeben und die Platten werden nochmals eine Stunde wie oben beschrieben inkubiert.
8. Absaugen des Enzymkonjugats und Waschen der Platten.
9. Zugabe von 0,1 ml Substratlösung pro Vertiefung und Inkubation in einer feuchten Kammer bei 20-25°C für 45 Minuten.
10. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 0,05 ml 1N NaOH pro Vertiefung gestoppt.
11. Photometrische Ablesung der gelbgrünen Farbreaktion:
Bestimmung der Extinktionen von Antigen und Kontroll-Antigen bei 405 nm gegen 0,1 ml Substratlösung plus 0,05 ml 1N NaOH als Referenzwert.

Bewertung:

Für die ermittelte Extinktion gilt:

$$E_{\text{Antigen}} - E_{\text{Kontroll-Antigen}} \geq 0,2 = \text{positiv}$$

Die höchste Serumverdünnung, die den Wert "0,2" gerade noch erreicht, gilt als Antikörpertiter.

Rheumafaktoren können im IgM-ELISA zu falsch positiven Ergebnissen führen. Im IgM-ELISA positive Seren wurden zum Ausschluß solcher unspezifisch positiver Reaktionen zusätzlich im Latex RF-Test (Fa. Behring AG, Marburg) auf Rheumafaktoren untersucht.

Der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper oder ein Titeranstieg der IgG-Antikörper um das Vierfache beweisen eine frische Cytomegalie-Infektion.

3.2.3. Virusisolierung

Zur Durchführung von Isolierungsversuchen wurde neben der Anwendung allgemeingültiger Arbeitsanleitungen einschlägiger Fachliteratur vor allem auch auf Erfahrungen anderer Untersucher zurückgegriffen, um gerade bei den Transplantationspatienten möglichst optimale Versuchsbedingungen zu erzielen (Fiala et al. 1973, Huang, Pagano - 35, 51).

Für Isolierungsversuche von Herpes simplex- und Cytomegalie-Viren eignen sich Rachenspülwasser (gewonnen durch Gurgeln mit phosphat-gepufferter Kochsalzlösung = PBS) und Urin, da die Viren mit diesen Körperflüssigkeiten ausgeschieden werden. Die Proben wurden sofort nach Entnahme mit einem "Virusstabilisator" (1 ml fetales Kälberserum) versetzt und bis zur Verarbeitung gekühlt transportiert und aufbewahrt.

Um den Erfolg der Isolierungsversuche nicht durch einen Verlust der Infektiosität der Viren oder durch wachsende Bakterienflora bei längerem Stehen zu gefährden, wurden die Proben noch am gleichen Tag, in der Regel innerhalb von vier Stunden verarbeitet:

1. Die Proben wurden in sterile Zentrifugierbehälter umgefüllt und in der Ultrazentrifuge 30 Minuten bei 10.000 Upm unter Kühlung zentrifugiert.
2. Der Überstand wurde in sterile Glasröhrchen überpipettiert und mit 0,25 ml Antibiotikallösung pro 4 ml Überstand versetzt (1,5 ml Antibiotikallösung enthält 100.000 I.E. Penicillin G und 100.000 µg Streptomycin).
3. Danach werden die Proben 30 Minuten im Kühlschrank stehen gelassen.

Nach dieser Vorbehandlung wurden in den Proben im allgemeinen keine vermehrungsfähigen Bakterien mehr nachgewiesen, die den Isolierungsversuch stören konnten.

Beimpfen der Zellkulturen:

Verwendet wurden humane embryonale Fibroblasten (HEF) des Zellstammes Wi-38 in 25 ml-Kunststoffvierkantflaschen und 10 ml-Glasröhrchen. Für den Nachweis von Herpes simplex-Viren wurden zusätzlich HeLa-Zellkulturen in 10 ml-Glasröhrchen mitgeführt.

Die Zellkulturen wurden aus der Virusdiagnostik des Max v. Pettenkofer-Instituts entnommen.

1. Das Wachstumsmedium der Zellkultur wurde steril abgegossen. Die Zellkulturen erhielten nun für die Dauer des Isolierversuches Versuchsmedium B, bestehend aus:

Medium 199

plus 2 % fetales Kälberserum

200 I.E. Penicillin G pro ml Medium

200 µg Streptomycin pro ml Medium

100 E Nystatin pro ml Medium

84 mg/100 ml NaHCO_3 (10 mM)

Dieses Medium wurde 2-mal wöchentlich erneuert. Das Antimykoticum Nystatin wurde dem Medium zugegeben, da die Nierentransplantationspatienten aufgrund der immunsuppressiven Therapie häufig eine Besiedlung mit Candida aufwiesen, was zu einer massiven Verunreinigung der Gewebekulturen und somit zum Mißlingen des Isolierversuch führen konnte.

2. Pro Röhrchen bzw. Flasche wurden die Kulturen mit 0,25 ml bzw. 0,5 ml Probandenmaterial unter sterilen Bedingungen beimpft.
3. Zur Adsorption wurden die Kulturen 30 Minuten stehen gelassen. Anschließend wurde den Röhrchen 1 ml und den Flaschen 5 ml des Versuchsmedium B zugegeben.
4. Die Kulturen wurden bis zu einer Dauer von zwei Monaten bei 37°C bebrütet.

Der Rest der Proben wurde für spätere Versuchszwecke bei minus 70°C aufbewahrt.

Beobachtung und Beurteilung:

Die Ablesung der Kulturen erfolgte erstmalig nach zwei Tagen, dann 2-mal wöchentlich.

Eine erfolgte Infektion der Zellen mit Viren wurde durch das Auftreten eines cytopathischen Effektes (CPE) angezeigt.

Das Cytomegalievirus verursacht einen typischen fokalen CPE mit ovalen Riesenzellen, in denen sich intranukleäre Einschlusskörperchen und cytoplasmatische Granula finden. Dieser CPE tritt in der Regel spät, das heißt nach 2 bis 6 Wochen auf und findet sich nur in den HEF-Zellkulturen (Wi 38).

Trat in einem Zeitraum von zwei Monaten kein CPE auf, wurde das Ergebnis des Isolierungsversuchs hinsichtlich einer Cytomegalievirus-Infektion mit "negativ" bewertet und die Kulturen wurden verworfen.

Positive Zellkulturen wurden auf neue passagiert.

Passage:

Da Cytomegalieviren selten im Überstand der Kultur vorhanden sind, wurde das Medium verworfen und der infizierte Zellrasen vor der Passage durch Splitten gelöst.

1. Nach Abgießen des Versuchsmediums (=Überstand) erfolgt die Übersichtung des Zellrasens mit 3 ml Trypsin-Versen-Lösung. Diese läßt man in der Regel 15-30 Minuten einwirken, bis der Zellrasen sich vom Untergrund der Kulturflasche bzw. des Glasröhrchens gelöst hat (mikroskopische Kontrolle).
2. Zum Splitten wurden 5 ml PBS-Lösung verwendet, die in kräftigem Strahl über den losen Zellrasen gespült wurden. Durch mehrmaliges Aufziehen und kräftiges Abpipettieren wurde der Zellverband auseinandergerissen.
3. Von der obigen zellhaltigen PBS-Lösung wurden 0,5 ml auf eine neue HEF-Zellkultur in einer Vierkantflasche verimpft. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie oben im Kapitel "Isolierungsversuch" beschrieben.

In der Regel tritt in der Zellpassage der CPE als Bestätigung des vorherigen Ergebnisses wesentlich rascher und deutlicher auf. Verdächtige Zellkulturen ohne eindeutiges Ergebnis werden ebenfalls passagiert, um das Entstehen eines CPE hierdurch zu fördern. Tritt dieser im Laufe von weiteren vier Wochen Beobachtungszeit nicht ein, wird der Versuch als negativ betrachtet.

Leicht von einer Infizierung durch CMV zu unterscheiden ist der durch Herpes simplex-Virus verursachte CPE, der zudem oft schon nach 2 bis 3 Tagen auftritt. Dieser breitet sich von einem oder mehreren fokalen Herden sehr schnell diffus über den gesamten Zellrasen aus. Auch hier findet sich häufig eine Riesenzellbildung. Die Riesenzellen sind jedoch eher rund und cytoplasmatische Einschlusskörperchen sind selten vorhanden. Im Gegensatz zum Cytomegalievirus induziert das Herpes simplex-Virus auch in den HeLa-Zellkulturen einen CPE mit Ballonisierung der infizierten Zellen.

Aufgrund der Herkunft des verimpften Probandenmaterials vermag man bis zu einem gewissen Grad Rückschlüsse auf den Typ des Herpes simplex-Virus zu machen:

In der Regel fanden wir im Herpes simplex-Virus Typ 1 im Rachenspülwasser (Herpes labialis) und Typ 2 im Urin (Herpes genitalis).

Erfahrene Untersucher vermögen diese beiden Typen aufgrund des CPE zu unterscheiden. Doch insbesondere bei ausgedehntem CPE war eine Differenzierung nicht immer und eindeutig möglich.

Positive Zellkulturen, HeLa- wie auch HEF-Kulturen, wurden passagiert: Dazu wurden diese einmal stehend bei minus 18°C eingefroren und wieder aufgetaut. Das Medium von zusammengehörenden Röhrchen einer Zellart und eines Patienten wurde zusammengegossen, d.h. gepoolt. Die so gepoolten Kulturen wurden durch Zentrifugieren bei 3.000 Upm für die Dauer von 10 Minuten von Zellresten gereinigt. Die Überstände wurden in sterile Röhrchen überpipettiert. Davon wurden jeweils 0,1 ml auf zwei neue Kulturen der gleichen Zellart in Röhrchen verimpft.

Auch hier tritt der CPE wesentlich rascher, in der Regel schon bis zum folgenden Tag und ausgedehnter auf.

Negative HeLa-Zellkulturen wurden wegen ihrer Kurzlebigkeit nach 14 Tagen Beobachtungszeit ebenfalls passagiert.

Fanden sich nach weiteren 14 Tagen kein CPE, wurden diese Kulturen verworfen.

Virusisolate wurden später mittels der Immunperoxidase endgültig identifiziert und typisiert.

3.2.4. Immunperoxidase (direkte Methode)

Die Immunperoxidase-Technik wird in den letzten Jahren immer häufiger zum Nachweis von Virusantigenen in Gewebsschnitten und Zellkulturen herangezogen (Mayr 1980, Wilson, Nakane - 64, 104).

Die Empfindlichkeit und Spezifität dieses Virusantigennachweises gilt als sehr hoch, mindestens ebenso hoch oder höher wie die der Immunfluoreszenztechnik (Mayr 1980, 63).

Auch weist diese Methode folgende Vorteile auf:

- relativ einfache Herstellung von Konjugaten;
- Reduktion unspezifischer Reaktionen;
- Stabilität des Farbkomplexes;
- deutliche Sichtbarkeit der Lokalisierung des Virusantigens;
- Untersuchung der Präparate auch im Lichtmikroskop möglich;
- direkte Methode zum Nachweis von Virusantigenen.

Prinzip der Immunperoxidase:

Das Prinzip des Verfahrens beruht auf der Anlagerung von Meerrettich-Peroxidase an ein virusspezifisches Immunglobulin und die Behandlung von infizierten Zellen mit diesem Konjugat. Das Antikörper-Peroxidase-Konjugat bindet sich an die Virusantigene in der Zelle. Anschließend wird Diamino-Benzidin (DAB) dazugegeben, das mit der Peroxidase reagiert. Der dabei in den infizierten Zellen entstehende braune Farbniederschlag läßt sich lichtmikroskopisch nachweisen.

Verwendete Konjugate:

Für den Nachweis von Herpes simplex-Virusantigenen in Zellkulturen mittels der Immunperoxidase wurden folgende Konjugate verwendet:

Peroxidase-gekoppeltes Anti-HSV Typ 1 (McIntyre, VR 3)

" " Anti-HSV Typ 2 (MS)

hergestellt aus Kaninchenimmunglobulinen von der Firma "Dakopatts", Kopenhagen, Dänemark (dt. Niederlassung in Hamburg).

Diese Konjugate sind als sehr spezifisch und von großer Zuverlässigkeit bekannt.

Für den Nachweis von Cytomegalie-Antigenen wurde das Peroxidase-Konjugat im Max v. Pettenkofer-Institut hergestellt. Dazu wurden gereinigte Antikörper aus einem Pool von Probandenserum mit hohem IgG-Antikörpertiter verwendet.

Bei der Herstellung des Konjugats wurde nach einer Anleitung von Wilson und Nakane verfahren (104).

Herstellung von Präparaten:

1. Die infizierten Zellkulturen wurden 3-mal jeweils 10 Minuten lang mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen.
Beim Herpes simplex-Virus wurden die besten Ergebnisse erzielt, wenn die Zellkultur zunächst passagiert wurde und diese Zellpassage bereits nach ca. 8 bis 10 Stunden zur Durchführung der Immunperoxidase herangezogen wurde. Ältere Kulturen waren aufgrund eines zu stark fortgeschrittenen CPE nach der Immunperoxidase so intensiv und diffus braun gefärbt, daß eine einwandfreie Lokalisation des Virusantigens nicht mehr möglich war.
2. Anschließend "kalte" Fixierung der Kulturen mit 96%-igem Alkohol über 15 Minuten bei - 20°C.
3. Trocknen der Präparate
4. Hinzufügen des Konjugats, das vorher 1:100 mit PBS verdünnt wurde.
5. Inkubation bei 37°C:
für Cytomegalie-Nachweis mindestens zwei Stunden;
für Herpes simplex-Nachweis eine Stunde.
6. Waschen mit PBS wie unter 1. angegeben.
7. Durchführung der Benzidin-Reaktion:
Herstellung einer Lösung aus: 10 ml Trispuffer (1 M, pH 7,6)
190 ml Aqua dest.
100 mg DAB
Kurz vor der Zugabe zu den Präparaten wurde dieser Lösung 70 µl H₂O₂ hinzugefügt.

Die Präparate wurden ca. 5 Minuten lang mit obiger Lösung überschichtet. Die Benzidin-Reaktion läßt sich mit PBS oder Aqua dest. beenden.

Beurteilung:

In den virusantigenhaltigen Zellen entsteht eine Braunfärbung an den Stellen, in denen sich Peroxidase-Konjugat angelagert hat, also Virusantigen vorhanden ist.

Somit ist die Lokalisation des Antigens in den infizierten Zellen mit Hilfe der Immunperoxidase möglich. Sie gelingt hier genauer als bei der Immunfluoreszenztechnik.

Die Präparate konnten unter Kühlung ca. zwei Monate aufbewahrt werden.

Zur Prüfung der Spezifität der Konjugate wurden zusätzlich Kontrollen durchgeführt:

Dazu dienten unbeimpfte Zellkulturen sowie Zellkulturen, die mit anderen Viren als die gesuchten infiziert waren.

Im Nachweis eines durch CMV verursachten CPE in der Zellkultur wurde als Kontrolle eine durch HSV infizierte Zellkultur eingesetzt und umgekehrt. Bei den Kontrollen mußte die Braunfärbung ausbleiben.

Die Spezifität der Anti-HSV-Konjugate wurde außerdem durch Mitführen von Herpes simplex Typ 1 und mit Herpes simplex Typ 2 infizierten Kulturen geprüft. Dementsprechend mußte beispielsweise bei Einsatz des für Typ 1 spezifischen Konjugats die Braunfärbung bei einer mit Typ 2 infizierten Kultur ausbleiben, und umgekehrt.

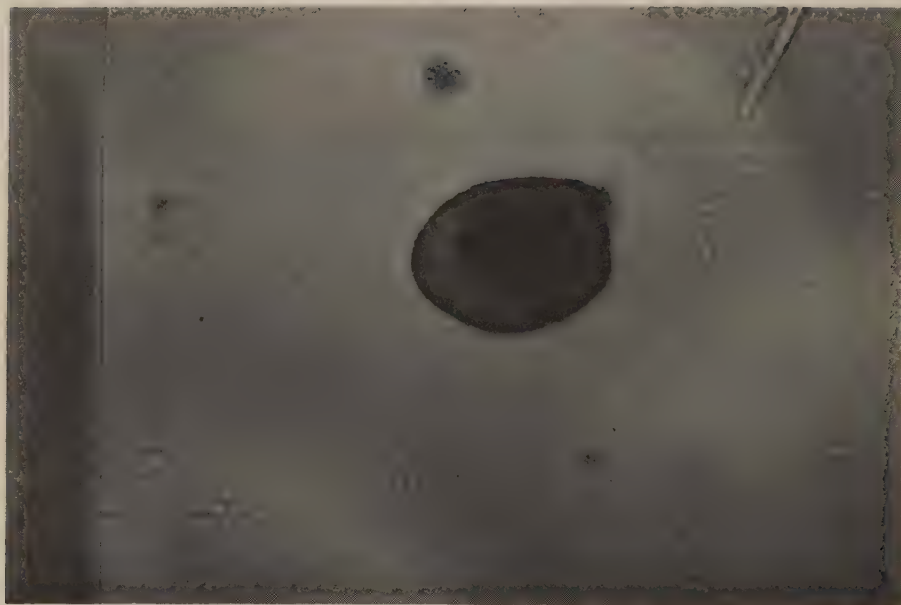
In der Regel zeigten die aus Rachenpülwasser gewonnenen positiven Kulturen eine positive Reaktion mit dem peroxidase-gekoppelten Anti-HSV Typ 1-Konjugat, was auf eine Infektion mit Herpes labialis hinweist. In positiven Kulturen, gewonnen aus Urinproben, ließ sich bei positiver Reaktion mit dem Anti-HSV Typ 2-Konjugat eine Infektion mit Herpes genitalis nachweisen.

Um weitere Zweifel an der Spezifität dieser Konjugate zur Typisierung der Herpes simplex-Infektionen auszuschalten, wurden von einem ausgesuchten Patienten mit dringendem Verdacht auf gleichzeitige Infektion

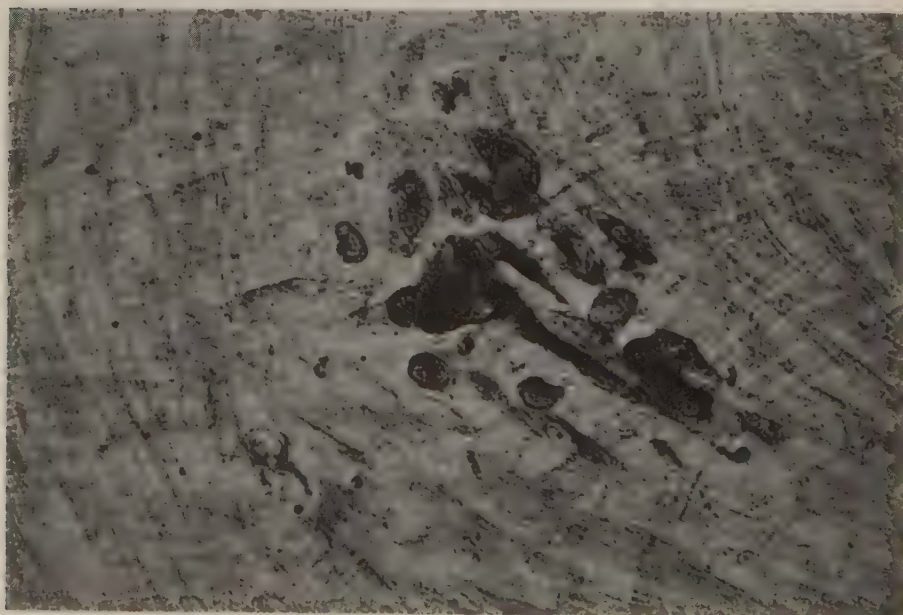
mit beiden Typen des Herpes simplex-Virus positive Isolate aus Rachenspülwasser und aus Urin einer Restriktionsenzymanalyse zugeführt.

Die Immunperoxidaserreaktion hatte das Vorliegen der seltenen gleichzeitigen Infektion mit Herpes labialis und mit Herpes genitalis ergeben.

Dieser Befund konnte mit der Restriktionsenzymanalyse, einem arbeitsaufwendigen, aber sehr beweiskräftigem Verfahren bestätigt werden (Wolf, H., Frösner G.G., in Vorbereitung, Buchman 1978 - 14).



Immunoperoxidase - mit HSV Typ 1 infizierte
Zelle (HEF Wi - 38, Zellkultur nach Passage)



Immunoperoxidasereaktion - mit CMV infizierte
Zellkultur (HEF Wi - 38)

3.2.5. Epstein-Barr-Virus

Nachweis von Antikörpern gegen EBV-VCA IgG und EBV-EA in Immunfluoreszenztechnik

(VCA = virales Capsid Antigen, Strukturantigen des Virus

EA = Early Antigen, nicht strukturelles Regulations - protein)

Prinzip der Immunfluoreszenz:

Unter Immunfluoreszenztechnik wird der mikroskopische Nachweis eines Reaktionspartners (das gesuchte Antigen oder der gesuchte Antikörper) unter Anwendung von gewebständigem Antigen und fluoreszenz-markierten Antikörpern verstanden.

Direkte Technik:

Zum Nachweis gewebe- und zellständiger Antigene werden Gewebsschnitte oder Zellausstriche mit korrespondierenden Fluorochrom-markierten Antikörpern beschichtet. Überschüssiges Antikörperkonjugat wird abgewaschen und das Vorliegen einer Fluoreszenz bei positiver Reaktion, also Vorhandensein gesuchter Antigene mit Hilfe eines Fluoreszenz - Mikroskops geprüft. Es besteht auch die Möglichkeit, zum Nachweis von bestimmten Antigenen das Serum eines Patienten selbst zu markieren und den dabei entstandenen Antigen-Antikörper-Komplex direkt nachzuweisen.

Indirekte Technik:

Zum Nachweis von Antikörpern im Probandenserum werden Gewebsschnitte mit dem Serum überschichtet. Die gesuchten Antikörper binden sich an die Zellkerne. Nichtgebundene Bestandteile werden durch Waschen entfernt. Anschließend wird der Gewebeschnitt mit Fluorochrom-markiertem Antihumanglobulin überschichtet, welches sich mit dem Antigen-Antikörper-Komplex verbindet und diese somit fluoreszenzmikroskopisch sichtbar macht. Durch Anwendung von Serumverdünnungen läßt sich der Antikörpertiter bestimmen.

Zum Nachweis von Antikörper gegen EBV-VCA (= bleibende Antikörper) und Antikörpern gegen EBV-EA (= Frühantikörper) wurde die Technik der indirekten Immunfluoreszenz angewendet. Der Arbeitsablauf ist dabei sowohl beim Nachweis von Anti-VCA IgG als auch beim Nachweis von Anti-EA der gleiche.

Es wurden folgende Konjugate verwendet:

VCA Anti-Human-Immunglobulin IgG FITC (Hammel)

EA "

bezogen von der Firma Medac, Hamburg, Westdeutschland.'

Arbeitstechnik:

1. Die Serumverdünnungen werden mit PBS in Mikrotiterplatten hergestellt.
2. Anschließend werden sie mit der Eppendorfpipette (40 µl) auf Objektträger aufgetragen.

Diese Objektträger sind bereits mit Antigen beschichtet worden und werden bei -20°C aufbewahrt. Die benötigte Anzahl wird kurz vor Gebrauch entnommen und getrocknet.

Im Normalfall werden folgende Verdünnungsstufen aufgetragen:

1:8 1:16 1:64 1:256 1:1024

Als Kontrollen werden mitgeführt:

Negativserum: meist Anti-Human-Komplement oder ein bekannt negatives Patientenserum, 1:16 verdünnt.

Positivserum: bekannt positives Patientenserum mit möglichst hohem Titer durchverdünnt.

Konjugatkontrolle: PBS

3. Die Präparate werden 45 Minuten in einer feuchten Kammer bei 37°C inkubiert.
4. Waschen der Präparate auf dem Magnetrührer 2-mal jeweils 5 min. mit PBS.
5. Abtropfenlassen der Objektträger, vorsichtiges Trocknen der Stege mit Q-Tips.

6. Auftragen von Anti-Human-Immunglobulin-Konjugat, 1:50 mit 0,001 %iger Evansblue verdünnt.
7. Inkubation der Objektträger in einer feuchten Kammer für 45 Minuten.
8. Waschen mit PBS wie oben beschrieben.
9. Eindecken der Objektträger mit Elvanol.
10. Ablesen im Fluoreszenzmikroskop (Objektiv Pv 25/o,25n):
bei Vorhandensein der gesuchten Antikörper zeigt sich eine deutliche Fluoreszenz.

Die Präparate halten sich im Kühlschrank einige Wochen.

3.2.6. Hepatitis B-Virus

Bei sämtlichen nachfolgenden Tests zum Nachweis von Antigenen und Antikörpern des Hepatitis B-Virus werden Testpackungen und Anleitungen der Firma Abbott, Wiesbaden, angewandt.

3.2.6.1. Radioimmunoassay für den Nachweis von Hepatitis B Surface Antigen (HB_sAg) AUSRIA II-125 (Fa. Abbott)

Das AUSRIA-System beruht auf dem "Sandwich"-Prinzip und ist eine Festkörper-Radioimmunoassay-Technik zur Messung von HB_sAg im Serum oder Plasma.

Die Testpackung enthält Plastikkugeln, die mit Meerschweinchen-Antikörpern beschichtet sind. Zu diesen Kugeln wird Patientenserum gegeben. Enthält das Serum HB_sAg, wird dieses an die Antikörper gebunden. Werden nun mit ¹²⁵J markierte Antikörper hinzugegeben, dann verbinden sie sich mit dem HB_sAg auf der Kugel und bilden so einen Antikörper - Antigen-Antikörper-"Sandwich".

Die Impulsraten bei der Messung sind dabei um so höher, je mehr Antigen die Probe enthält, d.h. je mehr ¹²⁵J-markierte Antikörper gebunden werden.

Auswertung:

Die Entscheidung, ob eine Probe negativ oder positiv ist, wird getroffen, indem die Netto-Impulsrate (gemessene Impulsrate minus Background-Impulsrate) der unbekannten Probe zum Mittelwert der Nettoimpulsrate der negativen Kontrolle - multipliziert mit dem Faktor 2,1 - in Beziehung gesetzt wird.

Serumproben, deren Impulsraten höher sind als die Grenzwerte, werden als HB_sAg-reaktiv betrachtet.

Zur Dokumentation und Verlaufsbeobachtung wird in der Studie als Wert ein sogenannter Faktor angegeben:

$$\frac{\text{Netto-Impulsrate der positiven Probe}}{\text{Nettomittelwert der negativen Kontrolle}} = \text{P/N - Verhältnis} = \text{Faktor}$$

3.2.6.2. Radioimmunoassay zum Nachweis von Antikörpern gegen
HB_sAg (Anti-HB_s)
AUSAB (Fa. Abbott)

Das AUSAB-System beruht ebenfalls auf dem "Sandwich"-Prinzip. Die Plastikkugeln sind mit humanem HB_sAg beschichtet. Es bildet sich ein Antigen-Antikörper-Antigen-"Sandwich". Als Marker dient ¹²⁵J-markiertes Antigen.

Die Auswertung erfolgt wie unter 3.2.6.1. beschrieben.

3.2.6.3. Radioimmunoassay zum Nachweis von Antikörpern gegen
Hepatitis B-Core-Antigen (Anti-HB_c)
CORAB (Fa. Abbott)

Der CORAB-Test ist ein kompetitiver Radioimmunoassay, bei dem nicht-radioaktive Anti-HB_c aus dem Serum oder Plasma mit einer konstanten Menge an ¹²⁵J-markierten Anti-HB_c (human) um die Bindungsstellen des Hepatitis B-Core-Antigen (human) konkurriert, das auf der Oberfläche von Kunststoffkugeln adsorbiert ist.

Somit ist der Anteil des gebundenen radioaktiven Anti-HB_c umgekehrt proportional zur Konzentration von Anti-HB_c in der untersuchten Probe.

Auswertung:

Das Vorhandensein oder Fehlen von Anti-HB_c wird durch Vergleich der Nettoimpulsrate (Impulse/Minute) der Probe mit einem Grenzwert ermittelt.

Dieser Grenzwert wird aus den Nettoimpulsraten der negativen und positiven Kontrollen berechnet.

Proben, deren Impulsraten über dem Grenzwert liegen, sind negativ.

Liegen die Impulsraten darunter oder sind sie gleich dem Grenzwert, so sind die Proben als reaktiv zu betrachten. Sind die Proben wiederholt reaktiv, gelten sie als positiv für Anti-HB_c.

Zur Dokumentation wird dabei in der Studie zusätzlich die kompetitive Hemmung des radioaktiv markierten Anti-HB_e durch das in der Patientenprobe enthaltene Anti-HB_e nach folgender Formel in Prozent angegeben:

$$\frac{\text{Nettomittelwert der negativen Kontrolle} - \text{Netto-Impulsrate der positiven Probe}}{\text{Nettomittelwert der negativen Kontrolle} - \text{Netto-Mittelwert der positiven Kontrolle}} \times 100 = \% \text{ Hemmung}$$

3.2.6.4. Radioimmunoassay zum Nachweis des HB_e-Antigen
ABBOTT - HB_eRIA

Auch bei diesem Testverfahren zur Bestimmung des HB_e-Antigens wird das sogenannte "Sandwich"-Prinzip angewendet.

Kunststoffkugeln, die mit Antikörpern gegen das HB_eAg beschichtet sind, werden mit den Serumproben inkubiert. Sofern HB_eAg in der Probe enthalten ist, wird dieses an die Kugeloberfläche gebunden.

Anschließend wird radioaktiv-markiertes Anti-HB_e zugegeben, welches sich dann an das HB_eAg auf der Kugeloberfläche bindet. Somit entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-"Sandwich".

Die Impulsraten bei der Messung sind um so höher, je mehr HB_e-Antigen die Probe enthielt, also je mehr des radioaktiv-markierten Anti-HB_e gebunden wurde.

Die Auswertung erfolgt analog der zur Bestimmung von HB_sAg (siehe 3.2.6.1.).

3.2.6.5. Radioimmunoassay zum Nachweis von Antikörpern gegen das HB_e-Antigen
ABBOTT-HB_eRIA

Zur Bestimmung von Anti-HB_e werden die mit Anti-HB_e beschichteten Kugeln mit den Serumproben und gleichzeitig mit einer antigenhaltigen neutralisierenden Reagenzlösung inkubiert.

Ist in der Probe Anti-HB_e vorhanden, konkurriert dieses mit den an der Kugeloberfläche gebundenen Antikörpern um das in der Neutralisationslösung vorhandene Antigen.

Nach Entfernen der nicht gebundenen Reaktionsbestandteile wird radioaktiv markiertes Anti-HB_e zugegeben, das sich an die Kugeloberfläche bindet, je nachdem wieviel von dem Antigen der Neutralisationslösung an der Kugeloberfläche vorliegt.

Somit ist der Anteil des gebundenen radioaktiv markierten Anti-HB_e umgekehrt proportional zur Konzentration an Anti-HB_e in der Patientenprobe.

Die Auswertung dieser Bestimmung erfolgt analog der zur Bestimmung von Anti-HB_c.

4. Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis von Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus bei Patienten mit Nierentransplantation

4.1. Zusammenfassung der durchgeführten Untersuchungen und der dabei erzielten Ergebnisse

4.1.1. Nierentransplantationspatienten

Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der Anzahl von Untersuchungen und der dabei erzielten Ergebnisse wieder:

Von 72 Patienten mit Nierentransplantation konnte Material (Rachenspülwasser und Urin) für Versuche der Isolierung von Herpes-Viren gewonnen werden. Von den insgesamt 857 Proben fielen 155 durch das Vorhandensein eines Cytopathischen Effekts (= CPE) auf. In 83 Fällen war der CPE nachweislich durch Herpes simplex-Virus verursacht, in den übrigen 72 Fällen handelte es sich um einen durch Cytomegalievirus induzierten CPE.

Mit serologischen Methoden wurden untersucht:

625 Serumproben von 72 Patienten mit Nierentransplantation in der KBR und im ELISA zum Nachweis einer Cytomegalievirus-Infektion; in der KBR zum Nachweis einer Herpes simplex-Virus-Infektion 618 Proben und zum Nachweis einer Varicella-Zoster-Virus-Infektion 487 Proben;

in Immunfluoreszenztechnik 569 Seren auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen Epstein-Barr-Virus;

469 Proben mit radioimmunologischen Methoden auf Vorliegen einer Hepatitis B-Infektion.

Insgesamt wurden schließlich 103 verschiedene Virusinfektionen bei den 72 Patienten diagnostiziert. Berücksichtigt man die Tatsache, daß einige Patienten wiederholt Reinfektionen eines Herpesvirus hatten, erhöht sich die Gesamtzahl auf 115.

In den weiteren Ausführungen wird jedoch in erster Linie von erstmalig aufgetretenen Infektionen der einzelnen Patienten im Verlaufe der Studie die Rede sein.

Tabelle 1

Häufigkeit von Herpesvirus-Infektionen und von Hepatitis B-Infektion bei 72 prospektiv verfolgten Patienten mit Nierentransplantation des Universitätsklinikums Großhadern in München

Infektion mit	Gesamtzahl der Patienten	Gesamtzahl der untersuchten Proben	Serologie	Zahl der infizierten Patienten
Cytomegalievirus	72	857	625	31 = 43 %
Herpes simplex-Virus	72	857	618	50 = 69 % *
Varicella-Zoster-Virus	72	-	487	3 = 4 %
Epstein-Barr-Virus	72	-	569	16 = 22 %
Hepatitis B-Virus	72	-	469	3 = 4 %

* 10 Patienten wiesen 2 Infektionen, ein Patient wies 3 Infektionen auf. Dies ergibt dann eine Gesamtzahl von 62 Infektionen mit Herpes simplex-Virus.

4.1.2. Vergleichsgruppen

4.1.2.1. Dialysepatienten

Von den 35 Dialysepatienten des Klinikums Großhadern in München wurden insgesamt 124 Proben für serologische Untersuchungen gesammelt. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 festgehalten.

Insgesamt wurde in dieser Vergleichsgruppe eine wesentlich niedrigere Zahl von insgesamt 13 Infektionen festgestellt als bei den Nierentransplantationspatienten. Auffallend ist der dabei relativ hohe Anteil von Infektionen mit Epstein-Barr-Virus (6 Infektionen) und Hepatitis B - Virus (4 Infektionen), während in der Gruppe der Nierentransplantationspatienten die Infektionen mit Cytomegalie- und Herpes simplex-Virus bei weitem überwiegen (siehe Tabelle 1).

Erwähnenswert ist, daß die einzige nachgewiesene Herpes simplex-Virusinfektion mit Hilfe eines Isolierungsversuchs in einer bei klinischem Verdacht abgenommenen Probe (Rachenspülwasser) festgestellt wurde. Serologische Untersuchungen haben hier keinen Hinweis auf eine frische Infektion ergeben.

4.1.2.2. Blutspender

Die Proben der 98 Blutspender wurden im Bezug auf die Durchseuchung mit Herpesviren und mit Hepatitis B-Virus untersucht. Die Ergebnisse sollen die Durchseuchung in der Gesamtbevölkerung repräsentieren.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse im Vergleich zur Durchseuchung der anderen beiden Gruppen (Nierentransplantations- und Dialysepatienten) dargestellt.

Bezüglich der Herpesviren findet sich zu Beginn der Beobachtungszeit in allen drei Gruppen eine annähernd gleich hohe Durchseuchung. Eine Durchseuchung mit Varicella-Zoster-Virus ließ sich dabei jedoch mit Hilfe der KBR nicht feststellen.

Im Bezug auf eine Hepatitis B waren unter den Blutspendern keine serologischen Auffälligkeiten zu finden. Nach früheren Untersuchungen von bayerischen Blutspendern fallen 0,9-1,0% durch den Nachweis von HB_sAg auf. 8% der Blutspender besitzen Antikörper gegen Anti-HB_c als Hinweis für eine durchgemachte Infektion durch Hepatitis B-Infektion. (Zitat Frösner).

Die Dialysepatienten, bekannt für ihr großes Hepatitisrisiko, weisen die hohe Durchseuchung von 63% auf. Die Gruppe der Nierentransplantationspatienten, bei denen es sich meist um ehemalige Langzeitdialysepatienten handelt, zeigt dementsprechend ebenfalls eine hohe Durchseuchungsrate von 47%.

Das Zustandekommen der in den Tabellen 1-3 dargestellten Ergebnisse sowie über Einzelergebnisse wird nun im folgenden weiter ausgeführt.

Tabelle 2

Häufigkeit von Herpesvirus-Infektionen und
Hepatitis B-Infektionen bei 35 Dialysepatienten
des Universitätsklinikums Großhadern in München

Infektion mit	Gesamtzahl der Patienten	Gesamtzahl der untersuchten Proben	Zahl der infizierten Patienten
Cytomegalievirus	35	124	1
Herpes simplex-Virus	35	120	1 (Isolierung)
Varicella-Zoster-Virus*	35	122	1
Epstein-Barr-Virus	35	123	6 (17,4 %)
Hepatitis B-Virus	35	124	4 (11,4 %)

* Die verwendete Komplemententbindungsreaktion ist für
die Ermittlung der Durchseuchung zu unempfindlich

Tabelle 3

Präoperative Durchseuchung von Nierentransplantationspatienten mit
Herpesviren und Hepatitis B-Virus
im Vergleich zu Dialysepatienten und Blutspendern

Virus	Gruppe der Nieren - Transplantationspatienten n = 72	Dialysepatienten n = 35	Blutspender n = 98
Cytomegalievirus	47 %	54 %	50 %
Herpes simplex-Virus	85 %	80 %	83 %
Varicella-Zoster-Virus*	55,5 %	20 %	entfällt
Epstein-Barr-Virus	97 %	100 %	100 %
Hepatitis B-Virus	47 %	63 %	0 %

* Die verwendete Komplemententbindungsreaktion ist für
die Ermittlung der Durchseuchung zu unempfindlich

4.2. Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis einer
Cytomegalievirus-Infektion

4.2.1. Positive Ergebnisse verschiedener Nachweismethoden bei
Nierentransplantationspatienten

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung sämtlicher positiver Ergebnisse bei Nierentransplantationspatienten:

Untersucht wurden 72 Patienten. Unter Heranziehung aller Untersuchungsmethoden ergaben sich bei 31 Patienten (= 43%) Hinweise auf eine Cytomegalievirus-Infektion.

Bei 25 der 31 infizierten Patienten wurden diese Infektionen durch die Komplementbindungsreaktion (KBR) nachgewiesen.

Der ELISA lieferte bei 29 von 30 infizierten und mit dieser Methode untersuchten Patienten Hinweise für eine Cytomegalievirus-Infektion. Dabei fielen 25 Patienten durch den Nachweis von IgM-Antikörpern auf, während bei den übrigen 4 Patienten lediglich ein IgG-Antikörper-Titeranstieg gefunden werden konnte.

Die Virusisolierung war bei 18 von 29 untersuchten Patienten erfolgreich (siehe auch Abbildung 3).

Von einem infizierten Patienten war leider kein ausreichendes Material für den ELISA vorhanden. Ebenso fehlte bei zwei weiteren infizierten Patienten das Material für Isolierungsversuche im betreffenden Zeitraum.

4.2.2. Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Cytomegalievirus-
Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation

Auffallend ist, daß die Cytomegalievirus-Infektionen relativ früh nach der Nierentransplantation gefunden werden.

Sie tritt, wie Abbildung 1 zeigt, bevorzugt in den ersten vier Monaten nach der Transplantation auf. Später konnte im 8. postoperativen Monat noch eine einzige Infektion nachgewiesen werden.

Tabelle 4 Positive Ergebnisse aus den Untersuchungen zum Nachweis einer Cytomegalie-Infektion bei Patienten mit Nierentransplantation

Patient	KBR Titeranstieg bzw. Serokonversion	ELISA Titeranstieg bzw. Serokonversion				Virusisolierung			Erstanzeige
		IgM	dpT	IgG	dpT	Urin	Ra-Sp	dpT	dpT
Bau w 25 J	1:16 1: 512	⊕ 1: 40	60		40				40
Bra m 45 J									
Bus w 16 J	1:32 1: 512	⊕ 1: 640	93		65			20	20
Ebe m 25 J	⊕ 1: 256	⊕ 1: 640	46				+	177	65
Ede m 60 J	1:16 1: 128	⊕ 1: 80	92	⊕ 1:320	46	+	+	67	46 Primärinf.
FisP m 21 J	⊕ 1:2048	⊕ 1: 80	39	⊕	49	+	+	46	49
Frö w 23 J	1:32 1: 128	1:40 1: 160	81	1: 80	81	+	+	81	39 Primärinf.
	1:64 1: 512	1:40 1: 160	284		235				81
Fus m 27 J	1:32 1:1024	⊕ 1: 40	57	1:160	57	+	+	169	57
Gau m 16 J	1:16 1: 128	⊕ 1: 160	59	1: 20	59	+	+	66	34
Gre m 21 J				⊕ 1: 20	51	+	+	57	51 Primärinf.
Gro m 44 J	1: 8 1: 32		116	1: 80	1: 640				116
Hub m 43 J	1:16 1: 256	⊕ 1: 40	365	1:160	253				225
Isl w 44 J	1:16 1: 128	⊕ 1: 160	59		36				
Kar m 24 J	1:32 1: 128	⊕ 1: 160	158	1:320	116				116
Klu w 27 J	⊕ 1: 256	⊕	60	⊕	40	+	+	40	40 Primärinf.
Koh w 30 J	1: 8 1: 256	⊕ 1: 640	71	1:320	31				31
Led m 39 J		K.M.		K.M.		+	+	120	120
Len w 39 J	1: 8 1: 256	⊕ 1: 80	59	1:160	59				59
Lich m 21 J				1: 80	1:1280				52

Tabelle 4 Fortsetzung

Patient	KBR Titeranstieg bzw. Sero- konversion		ELISA Titeranstieg bzw. Serokonversion				Virusisolierung			Erstanzeige
		dpT	IgM	dpT	IgG	dpT	Urin	Ra-Sp	dpT	
May m 21 J			Ø 1: 40	68	1:160	1:1280		+	58	58
Mül m 38 J	Ø	1:128	Ø 1:320	80	Ø	1: 640				80 Primärf.
See m 43 J	1: 16	1: 64	Ø 1: 40	40	1: 80	1:1280	+		40	40
Sei m 23 J	Ø	1:512	Ø 1:320	60	Ø	1:1280	+	+	60	60 Primärf.
Suo m 35 J	1: 16	1: 64	Ø 1: 40	73			+		73	73
Schi m 48 J	1: 16	1:512	Ø 1:640	52	1:160	1:1280	+	+	101	52
Schm m 31 J			Ø 1: 40	30						30
Ste w 26 J	1: 64	1:512	Ø 1:160	50			+	+	57	50
Stra m 22 J	1: 8	1: 64			1: 20	1: 640	K.M.	K.M.		59
Tra w 42 J	1: 8	1:512	Ø 1: 80	42	Ø	1: 80	K.M.	K.M.		42 Primärf.
Ulb w 52 J	1:128	1:512	Ø 1: 80	53						53
Weiß w 34 J	1: 32	1:512	Ø 1:160	103	1:320	1:1280	+		75	47

Positive Ergebnisse sind:

in der KBR und im IgG-ELISA ein signifikanter Titeranstieg, d.h. Zunahme des Titers um mindestens das Vierfache des

Ausgangswerts der Vorbestimmung;

der einfache Nachweis von IgM-Antikörpern im IgM-ELISA;

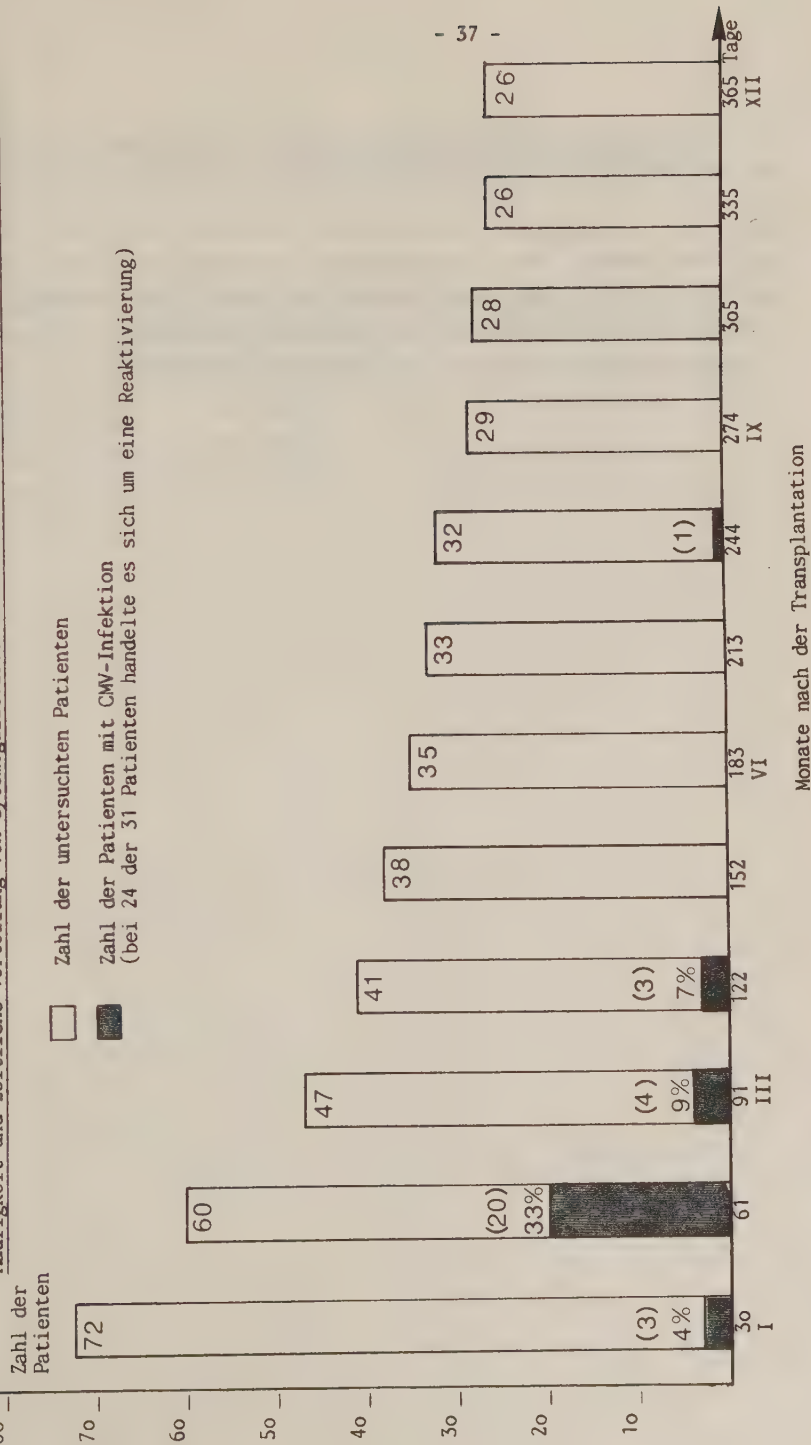
Isolierung des Virus im Rachenspülwasser (= Ra-Sp) und/oder im Urin;

dpT = Tage nach Transplantation, Zeitpunkt des Nachweises einer Infektion

K.M. = kein Material

Abbildung 1

Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Cytomegalievirus-Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation



In der Abbildung läßt sich außerdem ein deutlicher Gipfel im 2.Monat nach der Transplantation darstellen.

Mit Hilfe von präoperativen Serumwerten der Patienten läßt sich dabei auch eine Aussage über die voraussichtliche Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Cytomegalievirus-Infektion bei bereits antikörperpositiven (endogene Reinfektion) und bei noch antikörpernegativen Patienten (exogene Infektion) machen, was in Tabelle 5 gezeigt wird:

Tabelle 5 Verhältnis von präoperativ vorhandenen Cytomegalie-
Virusantikörpern zur postoperativen Infektion

Ergebnis	Zahl der Patienten mit mit CMV-Antikörpern präoperativ	Zahl der infizierten Patienten postoperativ
negativ	38 (52,7%)	7 (18,4%) von 38
positiv	34 (47,3%)	24 (70,6%) von 34
total	72	31 (43 %) von 72

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß bei Patienten, die bereits präoperativ Antikörper gegen das Cytomegalievirus aufweisen, mit einer hohen Infektionshäufigkeit zu rechnen ist.

70,6% aller seropositiven Patienten hatten nach der Nierentransplantation eine Cytomegalievirus-Infektion (in der Regel endogene Reinfektion). Dagegen weisen nur 18% der präoperativ seronegativen Patienten im Verlauf der Beobachtungszeit eine Cytomegalievirus-Infektion, in diesem Fall eine Primärinfektion auf.

Diese Primärinfektionen fallen in der Regel durch hohe Titerbewegungen auf, die im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Reinfektionen in kürzerer Zeit erfolgen. Zwar finden sich auch bei den Reinfektionen einiger Patienten starke Titeranstiege, diese Titeranstiege vollziehen sich jedoch langsamer, d.h. über eine längere Zeitperiode.

Dies führte auch dazu, daß in den meisten Fällen mittels der KBR nur sehr verspätet Aussagen über eine stattgefundene Infektion möglich waren. Die Diagnose erfolgte bei Anwendung des IgM-ELISA wesentlich rascher, da hier der Nachweis von IgM-Antikörpern in einer einzigen Serumprobe eine frische Infektion anzeigt (siehe Tabelle 4).

Auffallend ist, daß auch bei Reinfektionen IgM-Antikörper nachweisbar sind, in einigen Fällen mit beträchtlichen Titern bis zu 1:640.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die Patientin Frö (w 23 J) während der Beobachtungszeit zweimal serologisch auffiel, und zwar jeweils durch Titeranstiege sowohl in der KBR als auch im IgM-ELISA (siehe Tabelle 4). Zum Zeitpunkt des ersten Titeranstiegs gelang auch die Isolierung des Cytomegalievirus im Urin.

Bei dieser Patientin ließen sich bereits in der präoperativ abgenommenen Serumprobe IgM-Antikörper gegen Cytomegalievirus im niedrigen Titer von 1:40 nachweisen. Bei ihr bestand somit vermutlich zum Zeitpunkt der Operation eine latente Cytomegalievirus-Infektion. Während der Beobachtungszeit von einem Jahr muß sie dann noch zwei Reinfektionen gehabt haben. Die IgM-Antikörper ließen sich außerdem während der gesamten Beobachtungszeit nachweisen.

Bei dieser Patientin traten auch im klinischen Verlauf erhebliche Probleme auf. In diesem Zusammenhang möchte ich auf weitergehende Ausführungen in der Dissertation von S. Schleibner verweisen.

4.2.3. Persistenz von IgM-Antikörperbildung und Virusausscheidung bei Cytomegalievirus-Infektion

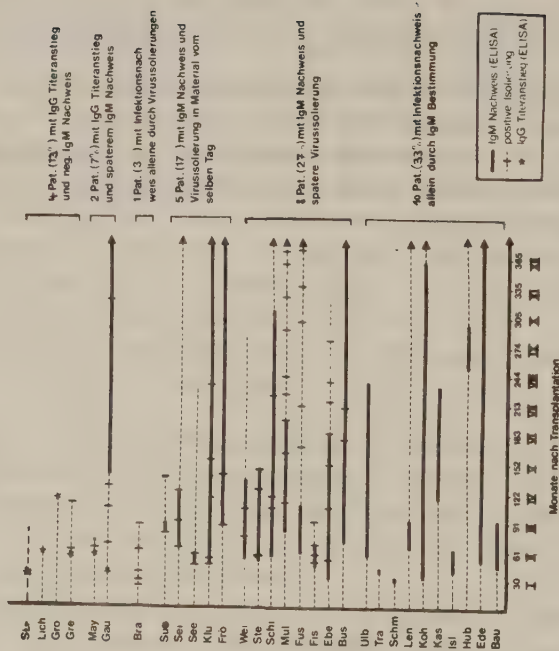
Allgemein fällt bei vielen infizierten Patienten das lange Persistieren der IgM-Antikörperbildung und der Virusausscheidung auf.

In Abbildung 2 sind dazu die Ergebnisse des ELISA und der Isolierversuche von 30 Patienten dargestellt.

Bei einem der 31 infizierten Patienten war die Durchführung des ELISA wegen Materialmangel nicht möglich. Er wird daher in diesem Zusammenhang nicht aufgeführt.

Abbildung 2

Serologische Parameter und Virusisolierungen bei 30 Nierentransplantatempfängern mit Cytomegalieinfektion



Von den in der Abbildung 2 aufgelisteten Patienten fallen 17 durch eine Ausscheidung des Cytomegalievirus auf, die zudem häufig mehrere Monate anhält.

Bei 5 der 17 Patienten hält die Virusausscheidung länger als 6 Monate an. Dagegen ließ sich bei weiteren 6 der 17 Patienten die Cytomegalievirus-Ausscheidung lediglich bis zu einer Dauer von einem Monat nachweisen.

Somit wurde bei 11 Patienten eine Ausscheidung des Cytomegalievirus über die Zeit von 2 oder mehr Monaten gefunden.

IgM-Antikörper gegen das Cytomegalievirus wurden bei 24 der 25 IgM-positiven Patienten in einer Zeit von einem Monat bis zu 11 Monaten nachgewiesen. Bei einer Patientin läßt sich keine Aussage über die Persistenz der IgM-Antikörper machen, weil sie aus organisatorischen Gründen nicht weiterbeobachtet werden konnte.

Bei 5 Patienten war nach Ablauf der regulären Beobachtungszeit von einem Jahr noch kein Ende der IgM-Antikörperbildung abzusehen.

Es bestand jedoch die Möglichkeit, diese Patienten weiterhin auf IgM-Antikörper gegen Cytomegalievirus zu untersuchen.

Tabelle 6

Persistenz der IgM-Antikörperbildung gegen
Cytomegalievirus bei Patienten mit Nierentransplantation -
5 Fallbeispiele

Patient	IgM-Nachweis von - bis (Tage nach Op)	Dauer der IgM-Antikörperbildung in Monaten
Bus w 16 J	65 - 380	315 d = 10 Monate
Ede m 60 J	49 - 414	365 d = 12 Monate
Frö w 23 J	0 - 380	380 d = 13 Monate
Gau m 16 J	59 - 402	343 d = 11 Monate
Klu w 27 J	40 - 500	460 d = 15 Monate

Bei der Patientin Frö (w 23 J) waren, wie bereits erwähnt, schon präoperativ IgM-Antikörper im niedrigen Titer von 1:40 vorhanden. Die Reaktivierung einer Cytomegalieinfektion wurde durch eine IgM-Titererhöhung um das Vierfache bei gleichzeitigem signifikantem Antikörpertiteranstieg in der KBR festgestellt. Die IgM-Antikörperbildung ließ sich während der gesamten Beobachtungszeit nachweisen.

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, daß IgM-Antikörper bis zu einer Zeitdauer von 15 Monaten nachgewiesen werden konnten. Da bei 5 genannten Patienten auch nach einer Beobachtungszeit von 380 bis 500 Tagen (= 13 bis 17 Monate) noch kein Ende der IgM-Antikörperbildung zu erkennen war, könnte man daraus auf eine noch längere IgM-Persistenz als in Tabelle 6 angegeben schließen.

Die Ergebnisse erlauben jedenfalls die Schlußfolgerung, daß bei Nierentransplantationspatienten nicht nur mit einem gehäuften Auftreten von Cytomegalieinfektionen zu rechnen ist, sondern auch, daß aufgrund von IgM-Persistenz und Dauer der Virusausscheidung eine lange anhaltende Reaktivierung der Infektion vorhanden sein kann.

4.2.4. IgM-Antikörperbildung bei Patienten mit Nierentransplantation

Bei 5 von den 31 der mit dem Cytomegalievirus infizierten Patienten, also 16%, ließen sich während ihrer gesamten Beobachtungszeit keine IgM-Antikörper im ELISA nachweisen. Es handelte sich in allen Fällen um Reinfektionen. Eine IgM-Antikörperbildung kommt deshalb meist, aber nicht in jedem Fall bei einer Reinfektion zustande.

Eine Cytomegalieinfektion wurde in diesen Fällen durch IgG-Antikörpertiteranstieg im ELISA erkannt. Bei 2 dieser Patienten konnte das Vorliegen einer frischen Cytomegalievirus-Infektion durch Isolierung des Virus bewiesen werden (siehe Tabelle 4 und Abbildung 2).

4.2.5. Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zum Nachweis der
Cytomegalievirus-Infektion

Aus Abbildung 2 ist auch die Überlegenheit des ELISA in der Cytomegalievirus-Diagnostik zu erkennen.

Bei insgesamt 29 Patienten konnte die Infektion durch den Nachweis von IgM-Antikörpern oder IgG-Antikörpertiteranstiegen im ELISA festgestellt werden, während die Isoliermethode lediglich in 18 Fällen erfolgreich war, und das in den meisten Fällen mit Verspätung von mehreren Tagen und Wochen.

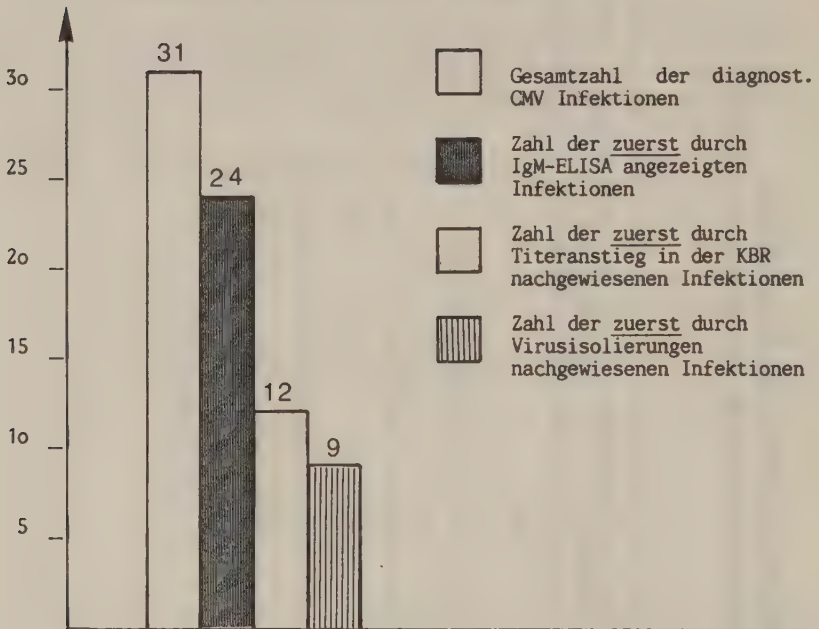
Zur Verdeutlichung folgen Tabelle 7 und Abbildung 3:

Tabelle 7 Positive Ergebnisse verschiedener Nachweismethoden bei Nierentransplantationspatienten mit Cytomegalievirus-Infektion

Methode	Zahl der untersuchten Patienten	Zahl der nachgewiesenen Infektionen	Erfolgsquote
Komplementbindungsreaktion	31	25	80,6 %
IgM-ELISA	30	25	83,3 %
ELISA gesamt (IgM - IgG)	30	29	96,7 %
Isolierung	29	18	62 %

Abbildung 3

Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden um Nachweis von Cytomegalievirus-Infektionen bei Patienten nach Nieren - transplantation
(unabhängig vom Zeitpunkt der Infektion)



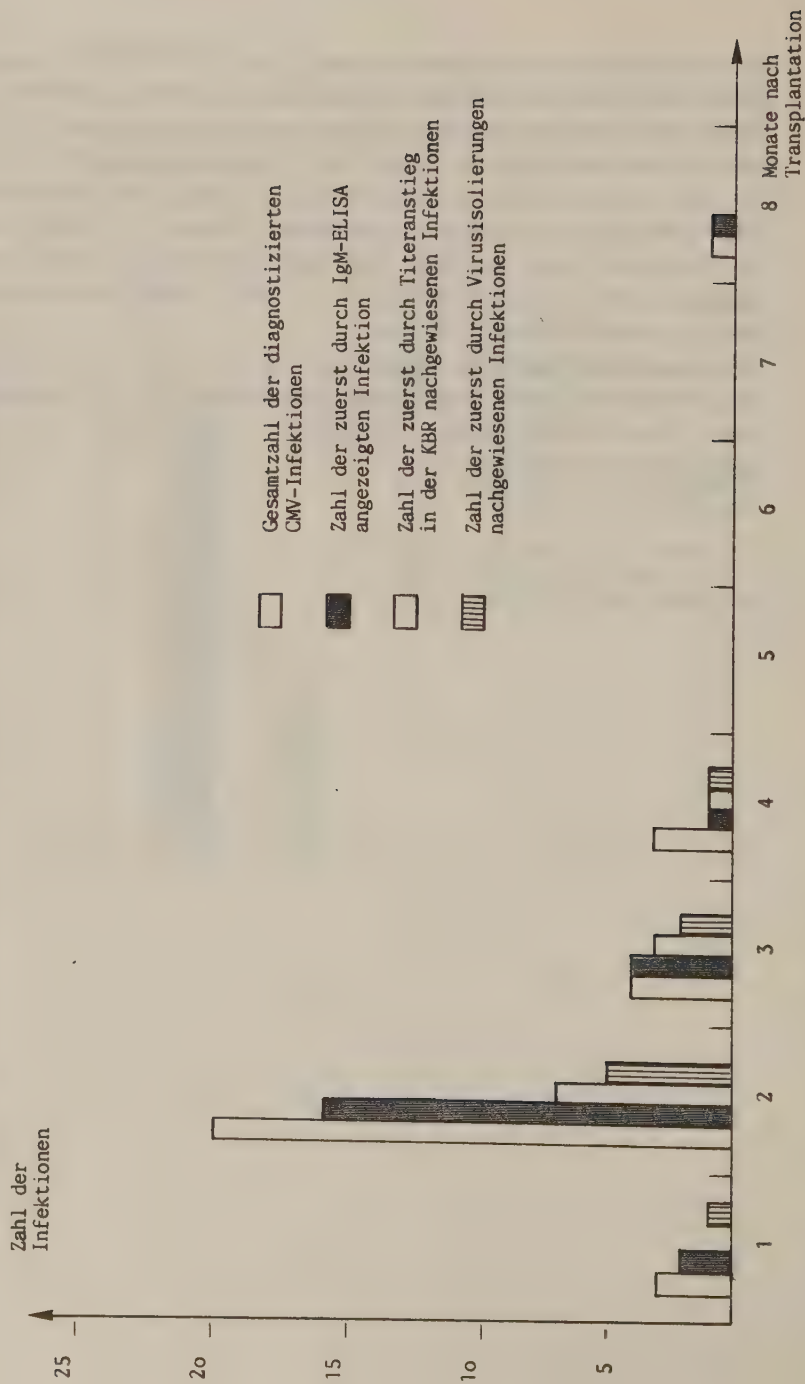
Der ELISA steht mit der Nachweishäufigkeit von 96,7% in der Aussagekraft über eine vorliegende Cytomegalievirus-Infektion eindeutig an erster Stelle, gefolgt von der Komplementbindungsreaktion mit 80,6%. Die Isoliermethode weist die relativ hohe Versagerquote von 38% auf.

Bei den Nierentransplantationspatienten ist jedoch nicht nur der Nachweis einer Cytomegalieinfektion entscheidend, sondern vor allem auch der möglichst frühe Zeitpunkt der Diagnosenstellung. Je früher vorliegende Infektionen erfaßt werden, um so eher können therapeutische Konsequenzen daraus gezogen werden.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Tabelle 4, in der auch der Zeitpunkt des Nachweises einer Cytomegalieinfektion durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden festgehalten sind, kommt folgende Abbildung 4 zustande:

Abbildung 4

Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Cytomegalievirus-Infektionen bei Patienten nach Nierentransplantation abhängig vom Zeitpunkt der Infektion



Bei 24 von 31 infizierten Patienten zeigte der IgM-ELISA zum frühesten Zeitpunkt einer Cytomegalieinfektion an, also in 77,4% aller Fälle. Die Komplementbindungsreaktion folgt in erheblichem Abstand mit 12 Frühanzeigen (= 38,7%). An letzter Stelle liegt die Isoliermethode mit 9 Frühanzeigen (= 29%).

In einem Fall haben die genannten drei Methoden versagt, die Infektion wurde nur durch einen Titeranstieg im IgG-ELISA angezeigt.

Bei 4 Patienten haben alle drei Nachweismethoden zur gleichen Zeit Hinweise auf eine Cytomegalievirus-Infektion gegeben. Bei weiteren 6 Patienten fielen Komplementbindungsreaktion und IgM-ELISA gleichzeitig positiv aus.

In zwei Fällen ließ sich mit dem erstmaligen Nachweis von IgM-Antikörpern auch der Erreger isolieren.

In den verbleibenden 18 Fällen mit Cytomegalieinfektion wurden vier zuerst durch Isolierung und zwei zuerst durch die Komplementbindungsreaktion angezeigt.

Der IgM-ELISA ergab schließlich in 12 Fällen als einziger Test den ersten Hinweis, während die anderen Methoden mit Verspätung folgten.

Berücksichtigt man in diesem Zusammenhang noch die Ergebnisse aus der Bestimmung von IgG-Antikörpertitern im ELISA (siehe Abbildung 2 und Tabelle 4), so kommen zu den 12 Erstanzeigen durch IgM-ELISA noch 6 weitere durch IgG-ELISA dazu.

Somit gibt der ELISA bei 18 der 31 durch Cytomegalievirus infizierten Patienten als einziger Test den ersten Hinweis, darunter in zwei Fällen als einziger Test überhaupt, da hier die anderen Methoden versagten.

Dies zeigt ebenfalls die deutliche Überlegenheit des ELISA gegenüber anderen Nachweismethoden.

In einem Fall war jedoch die Isoliermethode überlegen. Es handelt sich um den Patienten Bra (m 45 J) - siehe Tabelle 4. Von allen Patienten hatte er als erster, das heißt zum frühesten postoperativen Zeitpunkt von vermutlich weniger als 20 Tagen, eine Cytomegalievirus-Reinfektion. IgM-Antikörper im IgM-ELISA sowie IgG-Antikörpertiteranstiege in der Komplementbindungsreaktion wie auch im ELISA waren nicht zu finden.

Bei 4 weiteren Patienten fanden sich, wie bereits erwähnt, ebenfalls keine IgM-Antikörper. Das Vorliegen einer Cytomegalieinfektion war jedoch anhand eines IgG-Titeranstiegs im ELISA zu erkennen (Tabelle 4 und Abbildung 2).

Bei einem dieser Patienten konnte als weiterer Beweis einer frischen Infektion das Virus isoliert werden.

Auffallenderweise versagte in diesen Fällen die Komplementbindungsreaktion, eine Methode mit gleichzeitigem Nachweis von IgG + IgM - Antikörpern. Entweder war gar keine Titerbewegung nach oben festzustellen oder der Titeranstieg war nicht eindeutig als Hinweis auf eine vorliegende Infektion bzw. Reinfektion zu beurteilen (bei einem der 4 Patienten).

4.2.6. Häufigkeit der Cytomegalieinfektion in den Vergleichsgruppen

4.2.6.1. Vergleichsgruppe der Blutspender

Bei zwei Blutspendern konnten IgM-Antikörper gegen das Cytomegalie - virus nachgewiesen werden. Sie hatten also zu diesem Zeitpunkt eine, vermutlich reaktivierte Cytomegalieinfektion. Dies entspricht einer Häufigkeit von 2,1%.

4.2.6.2. Vergleichsgruppe der Dialysepatienten

19 der 35 Dialysepatienten besaßen zu Beginn der Beobachtungszeit Antikörper gegen das Cytomegalievirus. Ihre Durchseuchungsrate ist mit 54,3% etwa der der gesunden Allgemeinbevölkerung vergleichbar.

Während der Beobachtungszeit ließ sich bei einer Patientin aufgrund des Auftretens von IgM-Antikörpern im ELISA eine frische Cytomegalie - virusinfektion nachweisen.

Die Infektionshäufigkeit beträgt somit 2,9% und ist wie in der Vergleichsgruppe der Blutspender etwa mit der Infektionshäufigkeit der gesunden Allgemeinbevölkerung gleichzusetzen.

Erwähnenswert ist, daß die obengenannte Patientin später als Nierentransplantationspatientin eine Reinfektion durch Cytomegalievirus mit erneutem Auftreten von IgM-Antikörpern aufwies.

4.2.6.3. Vergleich der Inzidenz in allen drei Untersuchungskollektiven

Die Infektionshäufigkeit bezüglich des Cytomegalievirus war in den beiden Vergleichsgruppen mit 2,1% bei den Blutspendern und 2,9% bei den Dialysepatienten relativ niedrig.

Im Gegensatz dazu betrug die Infektionsrate unter den Nierentransplantationspatienten mit 43% ein Vielfaches. Dies bestätigt die bereits in früheren Untersuchungen geäußerte Feststellung einer erheblich erhöhten Infektionsanfälligkeit von Patienten mit Organtransplantation.

Die obengenannten Ergebnisse werden in Tabelle 8 veranschaulicht:

Tabelle 8 Durchseuchung und Infektion mit Cytomegalievirus -
Nierentransplantationspatienten im Vergleich mit
Dialysepatienten und Blutspendern

Gruppe	Durchseuchung zu Beginn	Zahl der Infizierten	Durchseuchung bei Ende der Studie
Patienten nach Nierentransplantation	47 %	31 (43 %) (7 Primärinfektionen)	57 %
Dialysepatienten	54 %	1 (von 35)	54 %
Blutspender	50 %	2 (von 98)	- *

* entfällt, da zur Feststellung einer Durchseuchung lediglich einmalig
von den einzelnen Blutspendern eine Blutprobe entnommen wurde.

4.3. Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis von
Herpes simplex-Infektionen

4.3.1. Positive Ergebnisse verschiedener Nachweismethoden

In Tabelle 9 sind sämtliche positive Ergebnisse aus Komplementbindungsreaktion und Isolierungsversuchen festgehalten.

Bei 50 der 72 untersuchten Patienten, das entspricht 69,4%, ergaben sich Hinweise auf eine frische Herpes simplex-Infektion. Bei 45 Patienten (= 90%) fiel das Isolierungsergebnis positiv aus. Durch Titeranstiege in der Komplementbindungsreaktion fielen 24 Patienten (= 48%) auf.

4.3.2.1. Häufigkeit und zeitliche Verteilung der Herpes simplex-
Infektion bei Patienten nach Nierentransplantation

Fast sämtliche Herpes simplex-Infektionen laufen in den ersten zwei Monaten nach der Transplantation ab.

Zur Veranschaulichung dient Abbildung 5:

Tabelle 9: Herpes simplex-Infektion: Positive Ergebnisse bei Patienten mit Nierentransplantation

Patient	KBR Serokonversion bzw. AK- Titeranstieg		Virusisolierung			Erstanzeige	
		dpT	Urin	Ra-Sp	dpT	dpT	Typ
Back w 38 J				+	28	28	1
			+	+	154		1 und 2
Bau w 25 J	1:32 1:128	31		+	75	31	1
Ben m 34 J				+	13	13	1
Bra m 45 J				+	11	11	1
Döh m 45 J				+	17	17	1
Dre m 19 J	1: 8 1: 32	37	K.M.	K.M.	37		
			+	+	263		1 und 2
Ede m 60 J	1: 8 1:128	29		+	9	9	1
Ege m 12 J	0 1: 64	25				25	Primärf.
Fab w 50 J				+	15	15	1
FisP m 21 J				+	18	18	1
Frö w 23 J				+	81	81	1
	1:16 1:128	284					
Fus m 27 J				+	15	15	1
Gel w 43 J	1:64 1:256	62				62	
Gre m 21 J	1:32 1:256	44		+	22	22	1
Gru m 37 J				+	11	11	1
Hub m 43 J				+	17	17	1
Hum m 30 J				+	54	54	1
	1:32 1:128	345	+	+	282		1 und 2
Isl w 44 J				+	15	15	1
Jon m 22 J	1:32..1: 64			+	235	235	1
	1:64..1:128	305		+	340		1
Käf m 39 J				+	24	24	1
Kar m 24 J				+	158	158	1
Klu w 27 J				+	30	30	1
Koh w 30 J	1:16..1:256	71	+	+	12	12	1 und 2
				+	318		1
Kul m 39 J				+	6	6	1

Tabelle 9: Fortsetzung

Patient	KBR Serokonversion bzw. AK- Titeranstieg		Virusisolierung			dpT Typ
		dpT	Urin	Ra-Sp	dpT	
Lach m 34 J	1:16..1: 64	11o		+	22	22 1
Led m 39 J				+	13	13 1
Len w 39 J	1:16 1: 64	61		+	16	16 1
	1:64 1:256	179				
Lich m 21 J	1: 8 1: 32	59		+	52	52 1 H.lab.
Lut m 31 J					14	14 1
Mär m 37 J				+	17	17 1
May m 41 J				+	17	17 1
Meh w 50 J				+	11	11 1
Pal w 49 J				+	14	14 1
Pau m 29 J				+	51	51 1
Pur w 45 J	1:16 1: 64	29		+	19	19 1
See m 43 J	1:16 1:512	40		+	8	8
Sei m 23 J	1:64 1:256	6o				6o H.lab.
				+	319	dpT 46
Sil m 52 J				+	1o	1o 1
Spi w 18 J	1:16..1: 64	5o		+	14	14 1
Suo m 35 J				+	44	44 1
Schi m 48 J	1:32..1: 64			+	29	29 1
	1:64..1:128	22o				
Schö m 49 J				+	13	13 1
Schu m 63 J			+	+	1o	1o 1 und 2
Ste w 26 J	1:32 1:1o24	5o				5o
Stö w 31 J				+	13	13 1
			+	+	137	1 und 2
Thal m 30 J	1:32 1:256	141		+	98	98 1
Tra w 42 J	1: 8 1:256	32		+	32	32 1
Ulb w 52 J	1:128 1:512	53				53
Wei w 34 J				+	33	33 1
				+	1o3	1
				+	194	1
Wih w 38 J	1: 8 1: 64	7o				7o

Zu Tabelle 9:

(Fußnote)

Positive Ergebnisse sind:

in der KBR Serokonversion und signifikanter Antikörpertiteranstieg;
Isolierung des Virus im Rachenspülwasser (Ra-Sp) und/oder im Urin;

dpT = Tage nach Transplantation, Zeitpunkt des Nachweises einer
 Infektion

K.M. = Kein Material

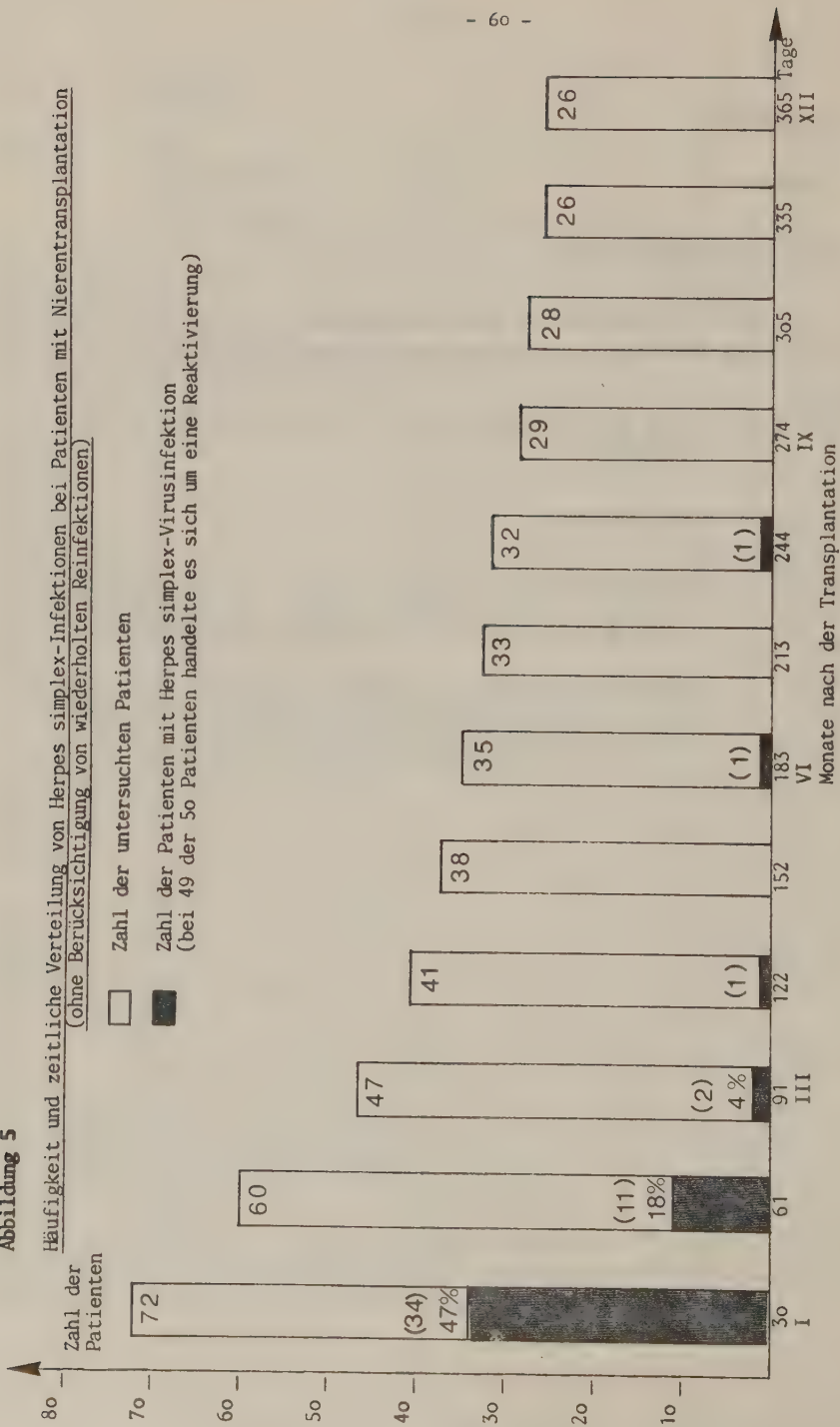
H.lab. = Klinisches Bild eines Herpes labialis zum Zeitpunkt des
 serologischen Nachweises einer Herpes simplex-Infektion

1:_.1:_ = Die Punkte zwischen den genannten Titerstufen weisen auf
 einen langsamen Antikörpertiteranstieg bei Untersuchung
 von mehr als zwei aufeinanderfolgenden Serumproben

Abbildung 5

Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Herpes simplex-Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation
(ohne Berücksichtigung von wiederholten Reinfektionen)

□ Zahl der untersuchten Patienten
■ Zahl der Patienten mit Herpes simplex-Virusinfektion
(bei 49 der 50 Patienten handelte es sich um eine Reaktivierung)



Ein Gipfel findet sich im ersten postoperativen Monat. Nahezu die Hälfte aller Patienten weist in dieser Zeit eine Herpes simplex-Virusinfektion auf, und mehr als zwei Drittel aller Infektionen (68%) finden in diesen ersten vier Wochen statt.

4.3.2.2. Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Herpes simplex-Infektion innerhalb der ersten 14 Wochen nach Nierentransplantation

Von 34 Virusinfektionen erfolgen 19 (= 55,9%) bereits in den ersten zwei postoperativen Wochen.

Nach drei Wochen haben 28 Infektionen, also mit 56% mehr als die Hälfte aller Infektionen mit Herpes simplex-Virus stattgefunden.

Nach einer Zeit von neun Wochen (= 2 Monate) finden nur noch sporadisch Herpes simplex-Infektionen statt- über die folgende Zeit vom 2.Monat an bis zum 9.Monat sind es nur 5 Infektionen -.

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind in der Abbildung 6 dargestellt.

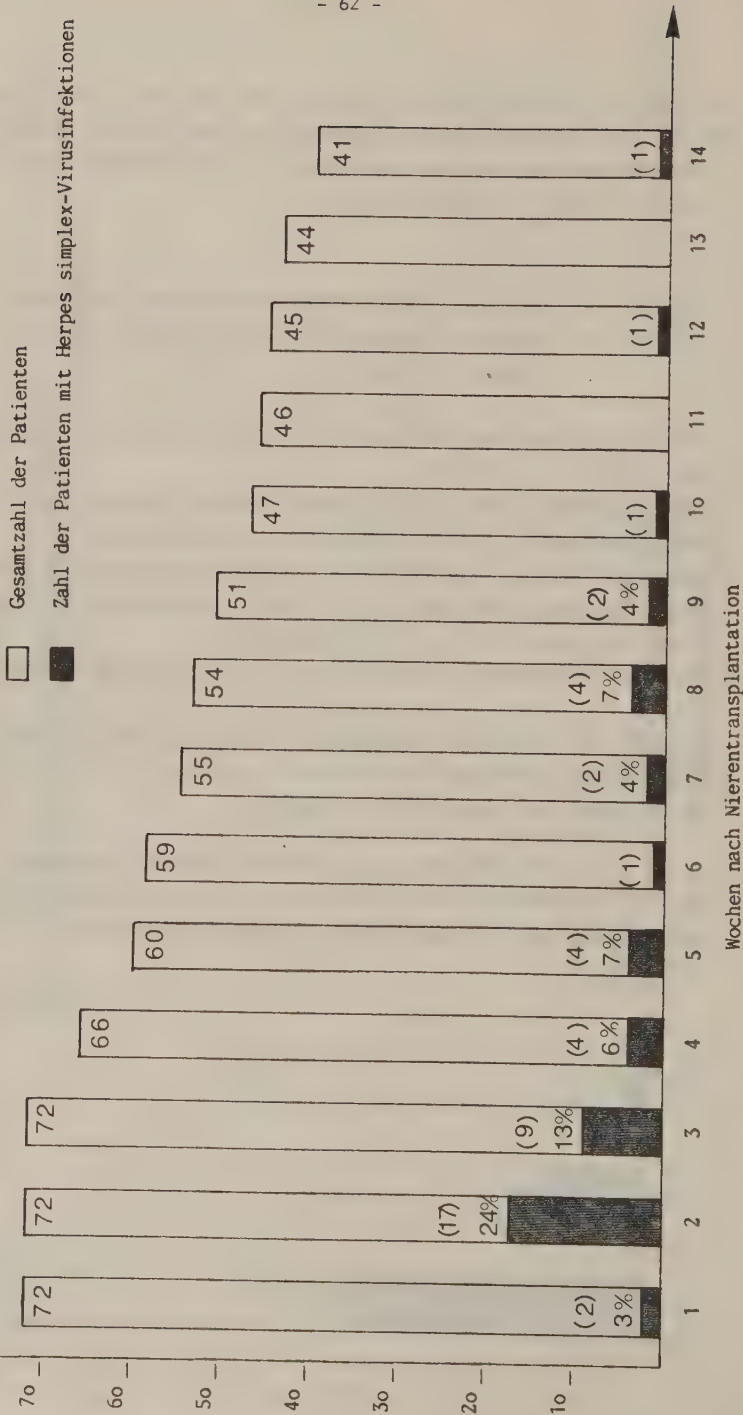
Ein Teil der Patienten hatte noch eine bzw. zwei weitere Herpes simplex-Virusinfektionen. Diese sind jedoch in der Abbildung 5 und in den folgenden Abbildungen nicht aufgeführt.

Bei 49 der in der Abbildung 6 aufgeführten Patienten handelte es sich um eine Reinfektion. Nur ein Patient hatte also zum erstenmal eine Infektion mit Herpes simplex-Virus. Es handelt sich dabei um ein Kind mit 12 Jahren.

Abbildung 6

Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Herpes simplex-Virusinfektionen bei Patienten mit Nierentransplantation - bezogen auf die ersten 14 postoperativen Wochen (ohne Berücksichtigung von wiederholten Reinfektionen einzelner Patienten)

Zahl der Patienten



4.3.3. Korrelation präoperativ nachgewiesener Antikörper gegen Herpes simplex-Virus bei Nierentransplantationspatienten zur postoperativen Infektion

Tabelle 10:

Ergebnis	Zahl der Patienten mit HSV-Ak präop	Zahl der infizierten Patienten
negativ	11 (15,3%)	1
positiv	61 (84,7%)	49 (80,3%) von 61
total	72	50 (69,4%) von 72

HSV-Ak: Antikörper gegen Herpes simplex-Virus

Wie im Zusammenhang mit der Cytomegalie-Infektion ist auch im Bezug auf eine Herpes simplex-Infektion bei Patienten, die diesbezüglich bereits präoperativ seropositiv sind, mit einer hohen Zahl von Infektionen innerhalb des ersten Jahres zu rechnen. Die Rate ist mit 69,4% etwa so hoch wie bei der Cytomegalie-Infektion (70,6%).

11 Patienten fallen, wie bereits aus Tabelle 9 ersichtlich, durch wiederholte Reinfektionen auf. Bei ihnen könnte es sich um sogenannte "klassische Herpetiker" handeln, wie sie auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung auftreten. Diese neigen jeweils bei Veränderung der Reaktionslage zu gehäuften Herpesrezidiven.

10 der 50 Patienten mit Herpes simplex-Infektion wiesen eine zweite Reinfektion im Laufe der Beobachtungszeit auf. Eine Patientin "Wei (w 34 J)" hatte noch eine 3. Reinfektion. Alle Reinfektionen dieser Patienten wurden jedesmal mit einer positiven Virusisolierung bestätigt.

Auch bei den erstgenannten 10 Patienten gelang bei 15 der insgesamt 20 Reinfektionen die Isolierung des Erregers.

Auffallend ist dabei die Tatsache, daß bei fünf dieser insgesamt 11 Patienten mit mehreren Infektionen in 5 von 10 Fällen neben der Isolierung des Virus aus dem Rachenspülwasser auch die Isolierung aus dem Urin gelang.

Mit Hilfe der Immunperoxidase konnte bewiesen werden, daß es sich in allen fünf Fällen, wie bereits aufgrund der Herkunft der isolierten Erreger vermutet, um eine gleichzeitige Infektion mit verschiedenen Herpes simplex-Virustypen handelte - und zwar um Typ 1 (Herpes labialis)

im Mundbereich und um Typ 2 (Herpes genitalis) im Genitalbereich (siehe Beschreibung des Testverfahrens S.17).

Bei der anderen Patientengruppe fand sich eine solche Konstellation nur einmal. Der betreffende Patient konnte allerdings nach dieser ersten Reinfektion nicht weiter beobachtet werden. Nach den oben beschriebenen Ergebnissen wäre auch bei ihm das Auftreten von erneuten Reinfektionen zu erwarten gewesen.

4.3.4. Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Herpes simplex-Infektionen bei Patienten nach Nierentransplantation

Tabelle 9 gibt einen ersten Eindruck über die Aussagekraft der beiden angewendeten Nachweismethoden.

Die überwiegende Zahl der Herpes simplex-Infektionen wurde mittels der Isoliermethode nachgewiesen, während die Komplementbindungsreaktion (KBR) zwar ebenfalls in vielen Fällen ein positives Ergebnis, d.h. einen Titeranstieg zeigte, dieses jedoch meist mit beträchtlicher Verspätung.

Das wird im folgenden genauer erläutert:

4.3.4.1. Wertigkeit der Nachweismethoden, bezogen auf Zeitpunkt des Infektionsnachweises

Die Tatsache, daß 84% aller Infektionen zuerst und 58% aller Infektionen nur durch Isolierung angezeigt wurden, trägt zur überragenden Stellung dieser Methode in der Diagnostik einer Herpes simplex-Infektion bei (Abbildung 7).

Bei einem Patienten haben beide Methoden zum gleichen Zeitpunkt die Herpes simplex-Infektion angezeigt.

In Abbildung 8 wird außerdem die zeitliche Verteilung der positiven Ergebnisse aus den beiden Nachweismethoden unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur Abbildung 7 gezeigt:

Hier fällt auf, daß gerade in den entscheidenden ersten vier postoperativen Wochen, in denen 68% aller Herpes simplex-Virusinfektionen erfolgen, diese mit einer Ausnahme in der 4. Woche ausschließlich zuerst durch Isolierungen nachgewiesen werden.

Die Komplementbindungsreaktion gewinnt erst ab der 4. Woche zunehmend an Bedeutung, bis sie schließlich in der Wertigkeit fast gleichberechtigt neben der Isolierung steht - von den restlichen 16 Infektionen in den folgenden 10 Wochen werden 9 durch Isolierungen und 7 durch Komplementbindungsreaktion zuerst nachgewiesen.

Abbildung 7

Aussagekraft von Virusisolierung und Komplementbindungsreaktion zum Nachweis von Herpes simplex-Virusinfektionen bei Patienten nach Nierentransplantation

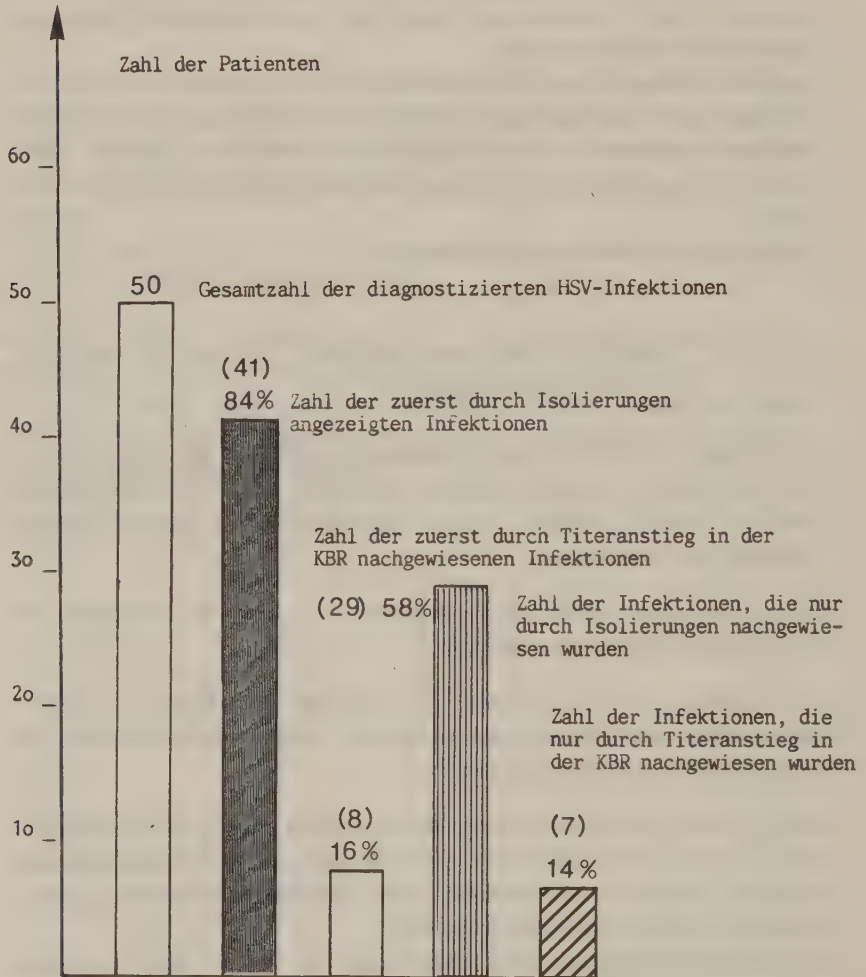
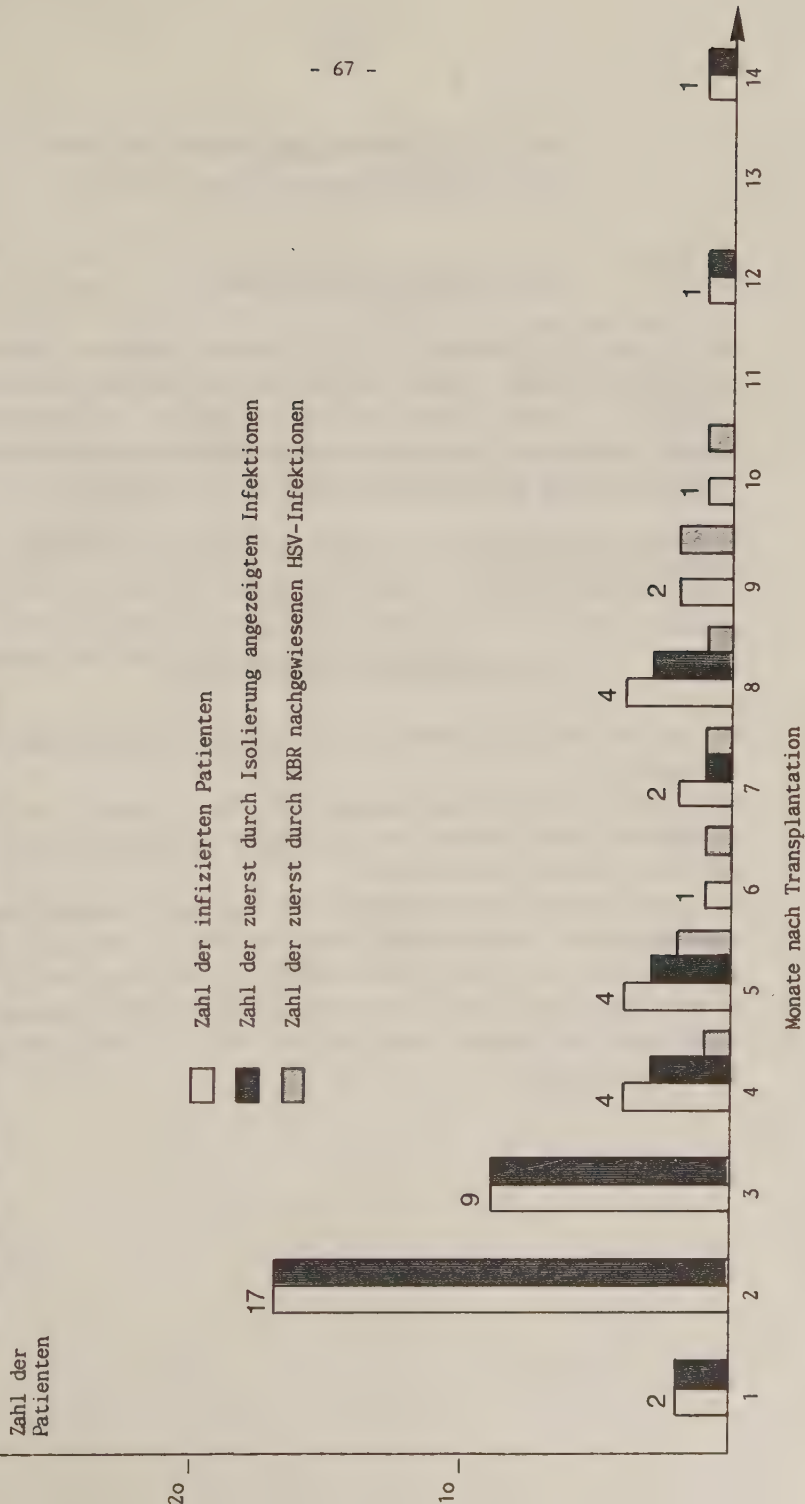


Abbildung 8

Aussagekraft von Virusisolierung und Komplementbindungsreaktion zum Nachweis von Herpes simplex-Infektionen unter Berücksichtigung der zeitlichen Verteilung innerhalb der ersten 14 Wochen nach Nierentransplantation



4.3.5. Häufigkeit der Herpes simplex-Infektion in den Vergleichsgruppen

4.3.5.1. Vergleichsgruppe der Blutspender

Bei 81 der 98 Blutspender (= 82,7%) wurden Antikörper gegen Herpes simplex-Virus gefunden. Dies entspricht auch der bekannt hohen Durchseuchung mit diesem Erreger in der allgemeinen Gesamtbevölkerung. Frische Infektionen ließen sich bei jeweils einer Blutuntersuchung pro Blutspender in der Komplementbindungsreaktion nicht nachweisen.

In dieser Vergleichsgruppe sollte auch lediglich die allgemeine Durchseuchung untersucht werden.

4.3.5.2. Vergleichsgruppe der Dialysepatienten

28 von 35 Dialysepatienten (= 80%) besaßen Antikörper gegen Herpes simplex-Virus.

Während der gesamten Beobachtungszeit von bis zu einem Jahr wurden serologisch keine Anhalte für eine frische Infektion bzw. Reinfektion mit Herpes simplex-Virus gefunden.

Bei einem Patienten gelang es jedoch, aus einer auf klinischen Verdacht hin abgenommenen Rachenspülwasser-Probe das Virus zu isolieren. Dieser Patient "Jon (m 22 J)" - siehe Tabelle 9 - konnte auch nach erfolgter Nierentransplantation weiter beobachtet werden. In der postoperativen Phase hatte er während einer Zeit von einem Jahr dreimal eine Herpes simplex-Reinfektion.

4.3.5.3. Vergleich der Ergebnisse in allen drei Untersuchungskollektiven

Die Durchseuchung mit Herpes simplex-Virus ist in allen drei Untersuchungskollektiven mit 80% bis 85% etwa gleich hoch.

Auffallend ist hier mit 69% eine deutlich höhere Neigung der Patienten mit Nierentransplantation zu Infektionen mit Herpes simplex-Virus, wobei es sich fast in allen Fällen um endogene Reaktivierungen des Virus handelt.

In der Gruppe der Dialysepatienten konnte lediglich in einem Fall eine Herpes simplex-Infektion mit dem klinischen Bild eines Herpes labialis nachgewiesen werden.

Für die Gruppe der Blutspender erlauben die vorliegenden Untersuchungen von Einzelproben keine Aussage über eine bestehende Infektion oder endogene Reinfektion. Für die Allgemeinbevölkerung wird eine Neigung zu Reinfektionen (Herpetiker) mit etwa 1% angegeben.

4.4. Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis einer
Infektion mit Epstein-Barr-Virus

4.4.1. Infektion durch Epstein-Barr-Virus bei
Nierentransplantationspatienten

Bei 16 von 72 Patienten (= 22,2%) fanden sich serologische Hinweise für eine Infektion durch Epstein-Barr-Virus (EBV) aufgrund von Anti-VCA(IgG)-Titererhöhungen.

Die entsprechenden positiven Ergebnisse sind in Tabelle 12 festgehalten.

Diese zeigt auch, daß von den 16 Patienten wiederum 5 durch eine Sero-konversion im Nachweis von EA-Antikörpern (sogenannte Frühantikörper) auffallen, welche auf eine frische EBV-Infektion hinweisen.

4.4.2. Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Infektionen mit
Epstein-Barr-Virus

Wie im Rahmen der Untersuchungen zum Nachweis der anderen Herpesviren kann man auch hier feststellen, daß mit einer Ausnahme alle Infektionen innerhalb der ersten vier Monate nach der Nierentransplantation auftreten.

Dies wird nochmals in der folgenden Abbildung 9 veranschaulicht:

Tabelle 12 Epstein-Barr-Virus: Positive Ergebnisse bei Patienten mit Nierentransplantation

Patient	Anti-VCA (IgG) Titeranstieg Serokonversion		dpT	Anti-EA		dpT
				Serokonversion	dpT	
Bau w 25 J	1: 64	1:1024	47			47
Ben m 34 J	1: 64	1: 512	32			32
Bus w 16 J	1: 64	1:1024	79			79
Döh m 45 J	1: 32	1: 256	345			345
Dyl m 45 J	1: 32	1: 512	34			34
FisP m 21 J	1: 32	≥1:1024	39			39
Fus m 27 J	1: 64	1: 512	106			106
Hub m 43 J	1: 64	1: 256	28			28
		1: 512	225			
Hum m 30 J	1:256	≥1:1024	58	Θ 1: 8	177	58
Ker w 23 J	1: 32	1: 256	65	Θ 1: 8	15	15
Koh w 30 J	1:256	1:2048	115	Θ 1:16	94	94
Mil m 38 J	1: 4	1: 512	80			80
Sei m 23 J	1: 32	1: 128	60	Θ 1:16	60	60
Schi m 48 J	1: 64	1:1024	87			87
weg m 22 J	Θ	≥1:1024	11	Θ 1:16	268	11 Primärintf.
Klu w 27 J	1:128	≥1:1024	111			111

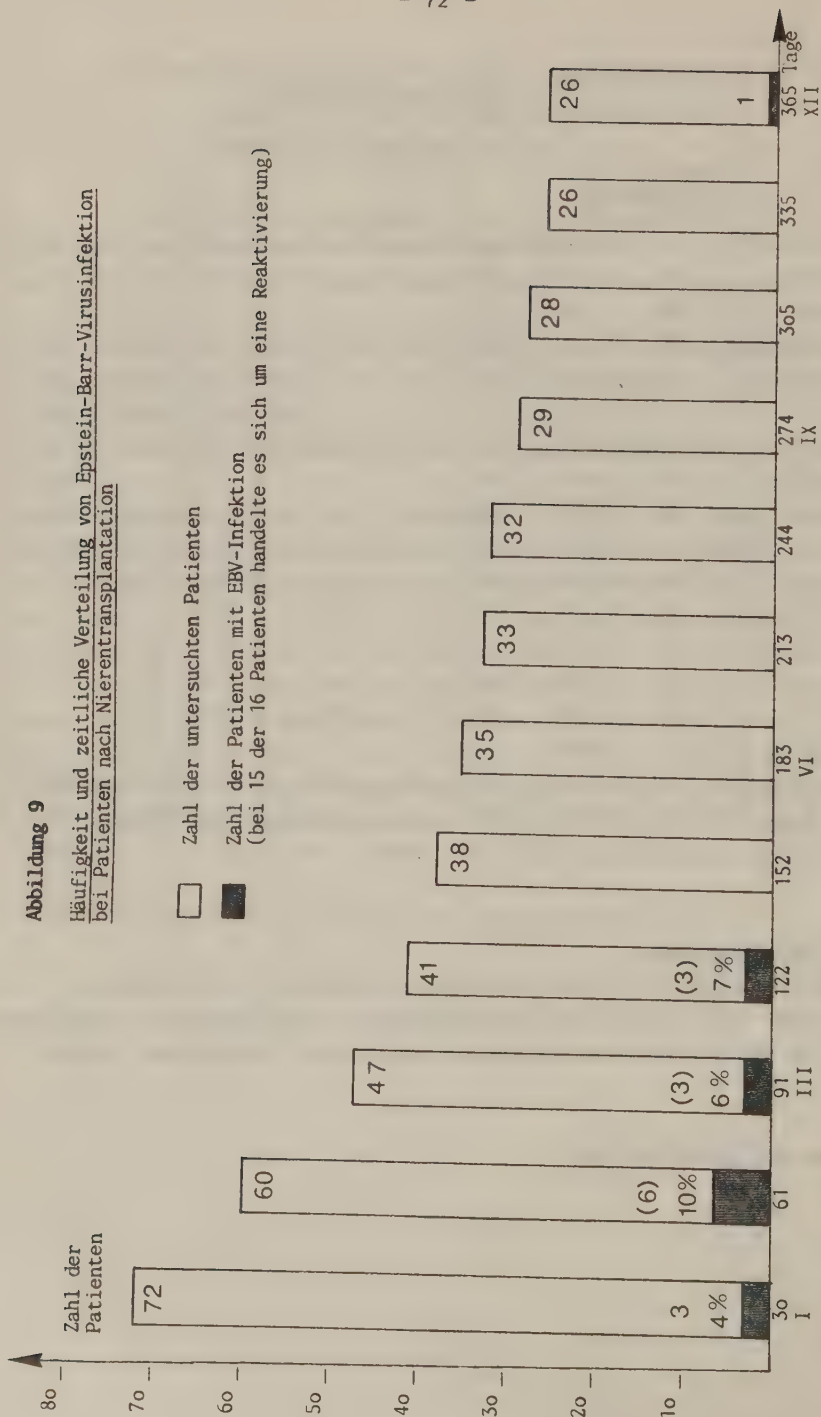
Positive Ergebnisse sind:

Erstmaliger Nachweis von Anti-VCA (IgG) oder signifikanter Titeranstieg von Anti-VCA (IgG) (Anstieg des Titers um mindestens das Vierfache des Ausgangswertes), Nachweis von Anti-EA, verbunden mit erstmaligem Nachweis Titeranstieg von Anti-VCA (IgG).

dpT = Tage nach Transplantation

Abbildung 9

Häufigkeit und zeitliche Verteilung von Epstein-Barr-Virusinfektion bei Patienten nach Nierentransplantation



Monate nach der Transplantation

Einer der 16 Patienten hatte eine Primärinfektion. Bei den übrigen 15 Patienten handelte es sich um Reaktivierungen.

Auffallend ist, daß die Primärinfektion des Patienten "Weg (m 22 J)" im Vergleich zu den Reaktivierungen innerhalb sehr kurzer Zeit nach der Operation, nämlich nach 11 Tagen, nachgewiesen wurde.

4.4.3. Beziehung der präoperativ vorhandenen EBV-Antikörper
zur Häufigkeit postoperativer Infektionen

Tabelle 13:

Ergebnis	Zahl der Patienten mit VCA-Ak präop.	Zahl der infizierten Patienten
negativ	2 (2,8 %)	1
positiv	70 (97,2 %)	15 (21.4 %)
total	72	16 (22,2 %)

Aufgrund von Untersuchungen der präoperativ abgenommenen Serumproben war bei den Nierentransplantationspatienten eine sehr hohe Durch - seuchung mit EBV festzustellen, wie aus Tabelle 12 ersichtlich.

Die Durchseuchung der Nierentransplantationspatienten mit Epstein-Barr-Virus ist mit 97% noch höher als die mit Cytomegalie- und Herpes simplex-Virus.

Doch im Gegensatz zu den Infektionen mit Cytomegalie- und Herpes simplex-Virus, bei denen die Patienten durch die hohe Infektionsrate von ca. 70% auffallen, findet man im Bezug auf den Epstein-Barr-Virus eine niedrige Reaktivierungshäufigkeit von 22%.

4.4.4. Wertigkeit der Untersuchungen zum Nachweis von Anti-VCA(IgG)- und Anti-EA(IgG)

Der Nachweis der vorliegenden Infektion durch Epstein-Barr-Virus war häufig erst nach längeren Zeitverzögerungen möglich, da die Anti-VCA (IgG)-Titer relativ langsam anstiegen. Der erforderliche Titeranstieg um das Vierfache des Ausgangswertes war oft erst nach sechs oder mehr Wochen durch Untersuchung einer dritten Serumprobe feststellbar.

Dazu kommt die Tatsache, daß bei den meisten Patienten (wie aus Tabelle 12 ersichtlich) keine EA-Antikörper nachweisbar waren.

Das Anti-EA pflegt bei einer Primärinfektion im allgemeinen mit dem Auftreten von Anti-VCA bzw. mit den Anti-VCA-Titeranstiegen zu erscheinen und gilt als wichtiger Hinweis auf eine frische EBV - Infektion.

Lediglich bei 5 der 16 infizierten Patienten waren Antikörper gegen EA nachweisbar, und das nur in niedrigen Titern bis maximal 1:16.

In zwei Fällen trat das Anti-EA mit erheblicher Verspätung von ca. 4 und 8 Monaten auf.

In einem Fall traten wiederum Anti-VCA-Titererhöhung und Anti-EA zeitgleich auf, in zwei weiteren gelang der Nachweis von Anti-EA sogar früher als der des VCA-(IgG)Titeranstiegs.

4.4.5. Titerbewegungen in der EBV-Diagnostik unter Einfluß der Immunsuppression - beschrieben an 5 Fallbeispielen -

Bei 5 Patienten wurde im präoperativen Serum ein höherer Anti-VCA (IgG)-Titer von 1:256 und mehr festgestellt. Dieser fiel jeweils in den ersten postoperativen Wochen steil ab, um dann nach einer Phase eines konstant niedrigen Titers wieder bis zum Ausgangswert oder höher anzu- steigen.

Eine Zusammenstellung dieser Beobachtungen folgt in Tabelle 14:

Tabelle 14 VCA-Antikörpertiterbewegungen bei 5 Patienten nach Nierentransplantation

Patient	Anti-VCA präop.	dpt	Anti-VCA postop.	dpt	Anti-VCA postop.	dpl	Dauer der Titerbewegung
Gel w 43 J	1: 512	0-28	1: 64	62-108	1: 512	206-286	6-8 Monate
Hoh w 47 J	1: 256	0	1: 32	39	1: 256	102	2 Monate
Len w 39 J	1: 512	0-32	1: 64	59	1: 1024	211-246	5-6 Monate
See m 43 J	1: 256	0	1: 64	8	1: 512	110	3,5 Monate
Ste w 26 J	1: 1024	0-42	1: 128	50	1: 512	127-148	2,5-3 Monate

Da der oben geschilderte Titeranstieg relativ spät erfolgte (nach 3-8 Monaten) und der Anti-VCA(IgG)-Titer vorher über längere Zeit (in einem Fall 60 Tage, in den anderen Fällen 100 Tage und länger) konstant niedrig war, könnte man hier den Verdacht auf eine Reinfektion äußern.

Doch auch bei etlichen Patienten mit präoperativ niedrigem Anti-VCA(IgG)-Titer war eine solche Titerbewegung zu beobachten, wenn auch nicht so stark.

In der Annahme, daß es sich um eine mögliche Auswirkung der immunsuppressiven Therapie handelt, wurde bei den obengenannten fünf Patienten die Anti-VCA(IgG)-Titerbewegung nicht als Hinweis auf eine Reaktivierung betrachtet, sondern als Wiedererreichen des alten, präoperativen Levels.

4.4.6. Positive Ergebnisse aus den Untersuchungen der Vergleichsgruppen

4.4.6.1. Vergleichsgruppe der Blutspender

Die Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus betrug in dieser Gruppe 100%. Dies entspricht auch der hohen Durchseuchung in der gesunden Allgemeinbevölkerung.

Als Hinweise für eine wohl vor kurzem stattgefundene, also vermutlich frische EBV-Infektion konnte bei 7 Blutspendern Anti-EA bis zu einem Titer von 1:32 bei gleichzeitigem Nachweis von einem Anti-VCA(IgG)-Titer von 1:128 und mehr gefunden werden. Einer von ihnen fiel durch den hohen Anti-VCA(IgG)-Titer von 1:512 bei einem Anti-EA-Titer von 1:32 auf. In diesem Fall könnte es sich um eine frische EBV-Infektion handeln.

4.4.6.2. Kontrollgruppe der Dialysepatienten

In dieser Gruppe betrug die Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus zu Beginn der Beobachtungszeit ebenfalls 100%.

Ein VCA(IgG)-Antikörpertiteranstieg bzw. der Nachweis von Anti-EA konnte bei 6 Patienten (= 17%) gefunden werden, wie aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 15:

Nachweis einer Infektion durch Epstein-Barr-Virus bei Dialysepatienten

Patient	Anti-VCA-IgG Titeranstieg	Anti-EA Serokonversion
Bur m 22 J	1:256 $\geq$ 1:1024	1:16 1:32
Dei m 42 J	1:512 1: 512	Ø 1:16
Geh m 32 J	1:256 1:512	Ø 1:16
Leh w 33 J	1:128 $\geq$ 1:1024	Ø 1:16
Rei w 20 J	1: 64 1: 256	Ø 1: 8
Dez m 15 J	1:256 1: 512	Ø 1:16

Drei der aufgeführten Patienten zeigten keinen signifikanten VCA(IgG)-Titeranstieg. In diesen Fällen wurde jedoch die Serokonversion bezüglich Anti-EA bei relativ hohem Anti-VCA-Titer als Hinweis auf eine kürzliche Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus gewertet.

4.4.6.3. Vergleichende Zusammenfassung der Ergebnisse aller drei Gruppen

Bei den Kontrollgruppen konnte die Diagnose einer möglicherweise frischen EBV-Infektion durch Nachweis von Anti-EA gestellt werden. Wie bereits beschrieben, war die Bildung von Anti-EA bei den Nieren - transplantationspatienten entweder vermindert oder nicht vorhanden. Der Nachweis einer vorliegenden Reaktivierung bzw. Primärinfektion erfolgte somit in der Regel durch Feststellung eines Anti-VCA-Titeranstiegs um mindestens das Vierfache.

Insgesamt konnte jedoch auch bei den Dialysepatienten eine relativ große Häufigkeit von EBV-Infektionen bzw. Reaktivierungen gefunden werden wie bei den Nierentransplantationspatienten. Dies verdeutlicht folgende Tabelle 16:

Tabelle 16:

Gruppe	Durchseuchung	Zahl der vermutlichen Reaktivierungen
Blutspender	100 %	7 (7 %)
Dialysepat.	100 %	6 (17 %)
Nf-Patienten	97 %	16 (22 %)

4.5. Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis einer Infektion durch Varicella-Zoster-Virus

4.5.1. Positive Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis einer Varicella-Zoster-Virusinfektion bei Nierentransplantationspatienten

Von 72 untersuchten Patienten fielen lediglich drei Patienten (= 4,2%) durch Titeranstieg in der Komplementbindungsreaktion auf. In allen Fällen handelte es sich um Reaktivierungen des Virus. Zwei dieser Patienten wiesen dementsprechend klinisch das Bild eines Zosters auf (in diesem Zusammenhang wird auf die Dissertation von Stefan Schleibner verwiesen). Die Patientin "FisU w 19 J" litt dabei unter einem generalisierten Zoster. Sie hatte den höchsten Titeranstieg von allen drei Patienten.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefaßt.

Tabelle 17:

Positive Ergebnisse aus den Untersuchungen zum Nachweis einer Varicella-Zoster-Virusinfektion bei Patienten mit Nierentransplantation

Patient	KBR-Titeranstieg	dpT
FisU w 19 J	1:16 1:512	34 klinisch general.Zoster
Klu w 27 J	1:16 1:128	60 subklinische Infektion?
Led m 39 J	1: 8 1: 64	120 klinisch Zoster

Positive Ergebnisse sind:

Signifikanter Titeranstieg der Antikörper gegen VZV (Anstieg des Antikörpertiters um mindestens das Vierfache des Ausgangswertes)

dpT = Tage nach Transplantation

4.5.2. Häufigkeit und zeitliche Verteilung der
Varicella-Zoster-Virusinfektion

Tabelle 18:

Monate nach Transplantation	Zahl der unters. Patienten	Zahl der infizierten Patienten
1	72	0
2	60	2 (3,3 %)
3	47	0
4	42	1

Aus Tabelle 18 wird ersichtlich, daß Infektionen bzw. Reaktivierungen des Varicella-Zoster-Virus bevorzugt während der ersten vier Monate nach Nierentransplantation gefunden wurden.

Ab dem 120. postoperativen Tag wurden keine Reinfektionen mit Varicella-Zoster-Virus nachgewiesen.

Eine ähnlich Feststellung ergab sich auch bezüglich der bereits beschriebenen anderen Herpesvirusinfektionen, die bei Patienten mit Nierentransplantation ebenfalls hauptsächlich während der ersten vier postoperativen Monate nachgewiesen wurden.

Die Infektionsrate der Varicella-Zoster-Infektion ist jedoch im Vergleich zu den anderen Vertretern der Herpesvirusgruppe mit 4,2% ausgesprochen gering.

4.5.3. Beziehung zwischen präoperativ nachgewiesenen
Antikörper gegen Varicella-Zoster-Virus (VZV) und
einer postoperativen Infektion

Tabelle 19:

Ergebnis	Zahl der Pat. mit präop. nachweisbaren VZV-Ak	Zahl der infizierten Patienten
negativ	32	0
positiv	40 (44 %)	3 (7,5 %)
total	72	3 (4,3 %)

Mit der Komplementbindungsreaktion waren bei 40 der 72 untersuchten Patienten präoperativ Antikörper gegen Varicella-Zoster-Virus nachweisbar. Nach bisher bekannten Ergebnissen wäre jedoch mit einer Durchseuchung von etwa 90% in der Allgemeinbevölkerung zu rechnen gewesen. Die Komplementbindungsreaktion ist für Durchseuchungsuntersuchungen nicht empfindlich genug.

4.5.4. Nachweis von Antikörpern gegen Varicella-Zoster-Virus in den Kontrollgruppen

4.5.4.1. Vergleichsgruppe der Blutspender

Die Durchseuchung läßt sich in dieser Gruppe mittels der zu unempfindlichen KBR nicht bestimmen.

Lediglich bei 8 Blutspendern konnten niedrige VZV-Antikörper-Titer bis 1:16 gefunden werden.

4.5.4.2. Vergleichsgruppe der Dialysepatienten

Bei 7 Patienten konnten Antikörper gegen Varicella-Zoster-Virus in den Titerstufen 1:8 bis 1:32 nachgewiesen werden. Dies bedeutet eine Häufigkeit von 20%.

Bei einem Patienten erfolgte im Laufe der Beobachtungszeit ein Titeranstieg von 1:8 auf 1:64. Er hatte also vermutlich eine VZV-Reinfektion. Beim gleichen Patienten wurde außerdem in einer zwei Monate zuvor entnommenen Serumprobe ein Titeranstieg von Anti-VCA(IgG) festgestellt. Dies ist ein Hinweis auf eine mögliche frische Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus.

Dieser Patient hatte demnach zwei verschiedene Virusinfektionen. Er war der einzige Fall in den Kontrollgruppen mit mehrfachen Infektionen.

4.5.4.3. Vergleichende Zusammenfassung der Ergebnisse in allen drei Gruppen

Tabelle 2o:

Gruppe	Zahl der Infektionen
Dialysepatienten	1 (2,9 %)
Nierentransplantationspatienten	3 (4,16 %)
Blutspender *	—

* In der Gruppe der Blutspender war bei Untersuchung von Einzelproben keine Aussage über eine bestehende Reaktivierung von VZV möglich.

Auch in der Gruppe der Dialysepatienten treten Infektionen mit VZV ebenso selten auf wie bei den Nierentransplantationspatienten. Diese Aussagen beziehen sich dabei auf Ergebnisse der Untersuchungen mit der KBR.

Diese Methode konnte in der Gruppe der Blutspender bei Fehlen einer zweiten Serumprobe keine Hinweise für eine bestehende frische VZV-Infektion bzw. Reaktivierung des VZV erbringen.

4.6. Ergebnisse der Untersuchungen zum Nachweis von
Infektionen mit Hepatitis B-Virus

4.6.1. Serologische Hinweise für eine Hepatitis B-Infektion
bei Patienten nach Nierentransplantation

Von 72 untersuchten Patienten waren 34 (47,2%) bereits präoperativ seropositiv für eine abgelaufene Infektion mit Hepatitis B.

Während der Beobachtungszeit nach der Nierentransplantation ergaben sich bei drei Patienten serologische Hinweise für eine frische Hepatitis B-Infektion.

Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 21 dargestellt.

Zwei der drei Infizierten wurden dabei chronische Träger des HB_sAg - d.h. dieses Antigen war bei ihnen länger als 6 Monate nachweisbar.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß einer dieser beiden Patienten (Lach - siehe Tabelle 21) während der Beobachtungszeit von einem Jahr nicht in der Lage war, Anti-HB_c zu bilden. Antikörper gegen HB_cAg waren selbst mit den verwendeten radioimmunologischen Methoden im Patientenserum nicht nachweisbar.

Nach dem ersten Auftreten von HB_sAg (am 95.postoperativen Tag) wurde dieses während einer Zeit von 5 Monaten zusammen mit HB_e-Ag nachgewiesen. Danach schied der Patient schließlich wegen Transplantationsversagen aus der Studie aus. Die auffällige Serokonstellation veranlaßte uns jedoch zu weiteren Untersuchungen.

Eine Nachuntersuchung ein Jahr nach der Nierentransplantation ergab wiederum die obengenannte Konstellation. Erst in einer weiteren Untersuchung 14 Monate nach der Transplantation - der Patient war inzwischen seit 6 Monaten wieder in der Dialyse - konnte nun neben HB_sAg und HB_eAg auch Anti-HB_c nachgewiesen werden.

Tabelle 21 Untersuchungen zum Nachweis von Hepatitis B:
Serokonversion bei Patienten nach Nierentransplantation
Tabelle 21.1. Serokonversion als Hinweis auf frische Hepatitis B

Patient	Serokonversion		Anti-HB _e Ag (Faktor)	Anti-HB _e (%Inhibition)		HB _e Ag (Faktor)	Anti-HB _e	dpT
	HB _e Ag (Faktor)	Anti-HB _s		HB _e Ag (%Inhibition)	Anti-HB _e (%Inhibition)			
FisU w 19 J	⊕	161	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	129
		63	⊕	⊕	95%	3,7	⊕	213
Lach m 33 J	⊕	137	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	95
		116	⊕	⊕	⊕	16,1	⊕	152
May m 41 J	⊕	⊕	⊕	⊕	63%	⊕	⊕	17
		⊕	⊕	⊕	99%	⊕	⊕	30

Tabelle 21.2. Serologische Befunde bei zwei Patienten mit präoperativ vorhandenem HB_eAg

Patient	Serokonversion		Anti-HB _s (Faktor)	Anti-HB _e (%Inhibition)		HB _e Ag (Faktor)	Anti-HB _e (%Inhibition)	dpT
	HB _e Ag (Faktor)	Anti-HB _s		HB _e Ag (%Inhibition)	Anti-HB _e (%Inhibition)			
Kar m 24 J	65	75	⊕	⊕	100%	⊕	98%	116
Schö m 49 J	11	⊕	⊕	21	76%	⊕	⊕	42

Bei einem weiteren Patienten (May - siehe Tabelle 21.1) wurden kein HB_sAg und auch keine Antikörper gegen dieses Antigen gefunden. Ebenso wenig ließen sich HB_eAg und Anti-HB_e nachweisen. Ein Hinweis auf eine stattgefundene Infektion mit Hepatitis B-Virus wurde lediglich durch das Auftreten von Anti-HB_c gegeben.

4.6.2. Serologische Befunde bei präoperativ mit Hepatitis B-Virus infizierten Patienten

Ein als chronischer HB_sAg-Träger bekannter Patient (Schö - siehe Tabelle 21.2) zeigte im Laufe der postoperativen Beobachtungszeit die Fähigkeit, Antikörper gegen HB_sAg zu bilden. Dieser Patient stand ebenso wie alle anderen Patienten unter ständiger immunsuppressiver Therapie zur Unterdrückung einer Transplantatabstoßung.

Andererseits verlor ein weiterer chronischer Träger des HB_sAg (Kar - siehe Tabelle 21.2) die Fähigkeit, weiterhin Anti-HB_e zu bilden. Der Nachweis dieser Antikörper bei chronischen HB_sAg-Trägern gilt im allgemeinen als prognostisch günstiges Zeichen für ein sich möglicherweise ankündendes Ende des HB_sAg-Trägerstatus.

Bei dem Patienten waren etwa vier Monate nach der Nierentransplantation die bis dahin vorhandenen Antikörper gegen HB_eAg nicht mehr nachweisbar. Zum gleichen Zeitpunkt trat wieder HB_eAg auf, was als Hinweis für eine neuerliche Virusvermehrung gewertet wurde.

Diese Ergebnisse wurden mehrfach kontrolliert. Bei diesem Patienten wurde zum Zeitpunkt dieser serologischen Veränderung (116. postoperativer Tag) eine Cytomegalie-Infektion nachgewiesen. Kurze Zeit darauf wurde außerdem eine Infektion mit Epstein-Barr-Virus festgestellt (158. postoperativer Tag).

4.6.3. Zeitliches Auftreten der Hepatitis B-Infektion bei Patienten mit Nierentransplantation

Eine Infektion mit Hepatitis B-Virus findet ebenso wie die Infektionen mit Erregern der Herpesgruppe innerhalb der ersten vier postoperativen Monate statt - soweit sich dies in eingeschränktem Maße bei lediglich drei infizierten Patienten sagen läßt.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 22 festgehalten.

Tabelle 22:

Häufigkeit und zeitliche Verteilung der Hepatitis B-Infektion bei Patienten nach Nierentransplantation

Monate	Zahl der untersuchten Patienten	Zahl der infizierten Patienten
1	72	1
2	60	0
3	47	0
4	41	2 (= 4,9 %)

Wie aus obenstehender Tabelle ersichtlich, trat bei einem Patienten die Infektion ziemlich früh auf.

Es handelt sich um den Patienten "May m 41 J", bei dem sich bereits am 17.postoperativen Tag Hinweise auf eine frische Hepatitis B ergaben.

Wahrscheinlich hat die Infektion bereits präoperativ stattgefunden, zumal die Hepatitis B lediglich durch Auftreten von Anti-HB_c angezeigt wurde. Dieser Antikörper tritt in der Regel im Vergleich zum HB_sAg und HB_eAg später auf.

Allerdings wurden bei diesem Patienten, wie bereits erwähnt, weder HB_sAg noch HB_eAg oder die entsprechenden Antikörper nachgewiesen.

4.6.4. Präoperativer Hepatitis B-Status bei
Nierentransplantationspatienten in Beziehung
zur postoperativen Serokonversion

34 der 72 untersuchten Patienten waren bereits präoperativ seropositiv für eine abgelaufene Hepatitis B.

Von diesen waren wiederum 13 HB_sAg-positiv. Unter diesen 13 Patienten besaßen 10 gleichzeitig HB_eAg, zwei weitere bildeten bereits Anti-HB_e. 19 der 34 Patienten wiesen Antikörper gegen HB_sAg (= Anti-HB_s) auf, darunter 14 auch Anti-HB_e.

Bei den restlichen zwei Patienten bot lediglich der Nachweis von Anti-HB_c einen Hinweis auf eine abgelaufene Hepatitis B-Infektion.

Von den 13 Patienten mit HB_sAg erwiesen sich 12 Patienten im Laufe der Studie als chronische Träger dieses Antigens. Ein Patient konnte leider nur über eine Dauer von zwei Monaten beobachtet werden.

Von diesen chronischen Trägern kann durchaus angenommen werden, daß sie diesen Status bereits präoperativ besaßen. Dialysepatienten sind bekannt für ihre Neigung, chronische Träger von HB_sAg zu werden.

Ein chronischer HB_sAg-Träger (Schö - siehe Tabelle 22.2) war schließlich, wie regelmäßige Untersuchungen nach der Nierentransplantation ergaben, imstande, Antikörper gegen HB_sAg zu bilden. Diese Serokonversion ist auch in Tabelle 23 festgehalten.

Ein anderer Patient (Kar - siehe Tabelle 22.2) hingegen verlor die Fähigkeit, Anti-HB_e zu bilden und wies wieder HB_eAg auf.

Bei den übrigen 32 Patienten zeigten sich im Laufe der Beobachtungszeit keine Veränderungen in der Serokonstellation. Somit trat bei insgesamt 5,9% der 34 Patienten eine Veränderung ein.

Unter den 38 seronegativen Patienten infizierten sich drei Patienten nach der Nierentransplantation, was einer Infektionsrate von etwa 8% entspricht.

Tabelle 23

Präoperative Durchseuchung mit Hepatitis B bei Nierentransplantationspatienten
gesetzt zur postoperativen Serokonversion

Serologische Befunde der Patienten vor Nieren - transplantation	Veränderungen der Serokonstellation während der Beobachtung		Serologische Befunde der Patienten nach Nieren - transplantation
	infirmierte Patienten	Zahl der Pat. mit HB _s Ag Serokonversion Anti-HB _s , Anti-HB _c	Zahl der Patienten mit Anti-HB _s
negativ 38 (52,8%)	3 (7,9%)	2 (Anti-HB _c)	0
positiv 34 (47,2%)	0	1 (Anti-HB _s)	19 (55,9%)
total 72	3 (4,2%)	3	20 (27,8%)
			negativ 35 (45,8%)
			positiv 37 (54,2%)
			total 72

Zwei der präoperativ seropositiven Patienten wiesen weder HB_sAg noch Anti-HB_s auf, ebenso einer der Infizierten

Nach Ablauf der Studie waren somit nun 37 der 72 Patienten, d.h. 54,2% seropositiv für eine stattgefundene Infektion mit Hepatitis B-Virus. Zu Beginn der Studie waren es 47,2%. Der Anteil der Seropositiven unter den 72 Patienten hat also nach der Nierentransplantation nicht wesentlich zugenommen.

Sämtliche Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 23 zusammengefaßt.

4.6.5. Häufigkeit von Hepatitis B in den Vergleichsgruppen

4.6.5.1. Kontrollgruppe Blutspender

Bei den 98 untersuchten Probanden fand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Hinweis auf eine frische Hepatitis B. Außerdem bestand bei fehlendem Nachweis von Anti-HB_c bei keinem Blutspender ein Anhalt für eine früher durchgemachte Hepatitis B-Infektion.

Für die gesunde Allgemeinbevölkerung wird eine Durchseuchung von ca. 8% und eine HB_sAg-Trägerrate von 0,5-1,0% angenommen.

4.6.5.2. Kontrollgruppe der Dialysepatienten

Hier ergibt sich ein anderes Bild. Dialysepatienten haben bekanntermaßen eine besondere Hepatitis B-Exposition.

Bei 35 untersuchten Patienten zeigten während der Beobachtungszeit von einem Jahr insgesamt vier Patienten Hinweise für eine frische Hepatitis B-Infektion. Dies entspricht einer Infektionshäufigkeit von 11,4%.

Zu Beginn der Studie fanden sich bei 22 Patienten (= 62,9%) serologische Hinweise auf eine bereits durchgemachte Hepatitis B-Infektion. Von den 13 Seronegativen infizierten sich also vier, was wiederum eine Häufigkeit von 30,7% ergibt.

Zum Schluß der Studie betrug die Durchseuchungsrate bei nun 26 Seropositiven unter den 35 Dialysepatienten 74,3%.

Diese hohe Durchseuchung erklärt schließlich auch die hohe präoperative Durchseuchung der Nierentransplantationspatienten, bei denen es sich in der Regel um ehemalige Langzeitdialysepatienten handelt.

Dialysepatienten sind außerdem bekannt für ihre hohe Neigung zum chronischen HB_sAg-Trägerstatus.

Von den 22 zu Beginn der Studie Seropositiven erwiesen sich 12 (=54,5%) als chronische Träger dieses Antigens. 11 von ihnen besaßen gleichzeitig das HB_eAg.

Von 9 Patienten mit positivem Nachweis von Anti-HB_s hatten lediglich drei auch Antikörper gegen HB_eAg.

Ein Patient fiel lediglich durch Nachweis von Antikörpern gegen HB_c auf.

Von den vier Infizierten wurde einer chronischer Träger von HB_sAg und HB_eAg.

4.6.5.3. Vergleichende Zusammenfassung der Ergebnisse in den drei untersuchten Gruppen

Tabelle 24: Häufigkeit von Infektionen mit Hepatitis B

Gruppe	Seronegative	Zahl der Infektionen
Blutspender	98 (von 98)	0
Dialysepatienten	13 (von 35)	4 (30,7 %)
Nierentransplantationspatienten	38 (von 72)	3 (7,9 %)

Wie aus obenstehender Tabelle deutlich wird, haben in erster Linie Dialysepatienten mit einer Infektion durch Hepatitis B-Virus zu rechnen. In erheblichem Abstand folgen schließlich mit einer Erkrankungshäufigkeit von knapp 8% die Nierentransplantationspatienten, wobei diese wiederum als meist ehemalige Dialysepatienten bereits präoperativ mit 47,2% eine hohe Durchseuchung mit Hepatitis B-Virus zeigen.

4.7. Häufigkeit von Mehrfachinfektionen mit Herpesviren
und Hepatitis B-Virus bei Patienten nach
Nierentransplantation

In Tabelle 25 sind sämtliche bereits geschilderten positiven Ergebnisse bei der Suche nach Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus bei Nierentransplantationspatienten nochmals zusammengefaßt, unter Berücksichtigung des Zeitpunkts des erstmaligen Nachweises.

Von den insgesamt 72 untersuchten Patienten hatten 61 Patienten (= 84,7%) mindestens eine Virusinfektion. Auffallend dabei ist, daß ein großer Teil dieser Patienten - 31 Patienten (= 50,8%) - zwei oder mehr Infektionen aufzuweisen hatten.

Dies wird nochmals in folgender Tabelle 26 verdeutlicht:

Tabelle 26: Zahl der Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus bei Nierentransplantationspatienten

Zahl der Infektionen	Zahl der Patienten
0	11 (15,3 %)
1	30 (49 %)
2	22 (36,1 %)
3	8 (13,1 %)
4	1 (1,6 %)
insges. 102	61 von 72 (84,7 %)

Wie aus Tabelle 25 ersichtlich, hatten dabei neun Patienten zwei verschiedene Virusinfektionen zum gleichen Zeitpunkt. Bei einem Patienten "Sei m 23 J" wurden drei verschiedene Infektion (mit EBV, HSV und CMV) gleichzeitig nachgewiesen.

Tabelle 25 Häufigkeit und zeitliches Auftreten sämtlicher Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus bei Patienten nach Nierentransplantation

Patient	Hepatitis-B (dpT)	EBV (dpT)	HSV (dpT)	CMV (dpT)	VZV (dpT)
Back m 38 J			28		
Bau w 25 J		47	31	40	
Ben m 34 J		32	13		
Bra m 45 J			11	20	
Buch w 55 J					
Bus w 16 J		79		65	
Cze m 37 J					
Döh m 45 J		345	17		
Dre m 19 J			37		
Dyl m 45 J		34			
Ebe m 25 J				46	
Bde m 60 J			9	49	
Enz w 43 J					
Ege m 12 J			25		
Fab w 50 J			15		
FisP m 21 J		39	18	39	
FisU w 19 J	129				34
Frö w 23 J			81	81	
Fus m 27 J		106	15	57	
Gau m 16 J				34	
Gel w 43 J			62		
Gre m 21 J			22	51	
Gro m 44 J				116	
Gru m 37 J			11		
Hat m 32 J					
Hoh w 47 J					
Hub m 43 J		28	17	225	
Hum m 30 J		58	58		
Isl w 44 J			15	36	
Jon m 22 J			235		
Käf m 39 J			24		
Kam m 41 J					
Kar m 24 J			158	116	
Ker w 23 J		15			
Klu w 27 J		111	30	40	60
Koh w 30 J		94	12	31	

Patient	Hepatitis B (dpT)	EBV (dpT)	HSV (dpT)	CMV (dpT)	VZV (dpT)
Kul m 39 J			6		
Lach m 33 J	95		22		
Led m 39 J			13	120	120
Len w 39 J			16	59	
Lich m 21 J			52	52	
Lut m 31 J			14		
Mar m 37 J			17		
MayK w 26 J					
May m 41 J	17		17	58	
Mil m 38 J		80		80	
Meh m 50 J			11		
Pal w 49 J			14		
Pau m 29 J			51		
Pur w 45 J			19		
San m 37 J					
See m 43 J			8	40	
Sei m 23 J		60	60	60	
Sie m 27 J					
Sil n 52 J			10		
Spi w 18 J			14		
Suo m 35 J			44	73	
Schi m 48 J		87	29	52	
Sch w 22 J					
Schm m 31 J				30	
Schö m 49 J			13		
Schu m 63 J			10		
Ste w 26 J			50	50	
Stö w 31 J			13		
Stra m 22 J				59	
Thal m 30 J			98		
Tra w 42 J			32	42	
Ulb w 52 J			53	53	
Weg m 22 J		11			
Wei w 34 J			33	47	
Wih w 38 J			70		
Wip m 28 J					

Positive Ergebnisse gekennzeichnet durch dunkel markierte Felder mit Angabe des Zeitpunkts in dpT (Tage nach Transplantation)

Bei weiteren vier Patienten erfolgte der Nachweis zweier Virusinfektionen innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen. Drei Virusinfektionen (mit EBV, HSV und CMV) traten bei einer Patientin "Bau w 25 J" innerhalb von 16 Tagen auf.

Bevorzugt tritt die Kombination von Infektionen mit Herpes simplex-Virus und Cytomegalievirus auf, zumal diese beiden Virusinfektionen am häufigsten nachgewiesen werden.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß diese, auch wenn sie zu verschiedenen Zeitpunkten nachgewiesen werden, sich häufig überlagern. Dies wird insbesondere daraus ersichtlich, daß es bei einem Teil dieser Patienten möglich war, aus am gleichen Tag abgenommenen Proben von Urin und Rachenspülwasser beide Erreger nachzuweisen - in der Regel Herpes simplex-Virus im Rachenspülwasser und Cytomegalievirus im Urin. Möglicherweise wurde bei diesen Patienten das Cytomegalievirus auch im Rachenspülwasser ausgeschieden, doch wird in solchen Fällen die Zellkultur von den schneller sich in den Zellen ausbreitenden Herpes simplex-Viren überwuchert, so daß ein Nachweis eines CPE durch den Cytomegalievirus nicht mehr möglich ist.

Die oben beschriebene gleichzeitige Isolierung von HSV und CMV gelang bei sechs Patienten: Bra, Frö, Klu, Sei, Suo und Wei (siehe Tabelle 25 und Abbildung 10).

Bei weiteren sechs Patienten gelang die Isolierung von HSV zu einem Zeitpunkt, als serologisch eine frische Cytomegalieinfektion durch Nachweis von IgM-Antikörpern vorlag. In diesen Fällen wurde der Nachweis eines CPE in Zellkulturen als Hinweis auf die Ausscheidung von CMV möglicherweise durch den Herpes simplex-Virus verhindert.

Die obengenannten Beobachtungen sind in Abbildung 10 dargestellt.

Insgesamt jedoch persistiert die Ausscheidung von HSV bei weitem nicht so lange wie die von CMV, was aus Abbildung 10 ersichtlich ist.

Die Zeitdauer der Ausscheidung beträgt in der Regel 14-30 Tage, in einem Fall waren es etwa 45 Tage.

Im Vergleich dazu konnte bei Cytomegalieinfektionen eine Virusausscheidung bis zu einer Dauer von 9 Monaten festgestellt werden.

IgG-Titeranstieg gegen CMV ○—○—○—
 Isolierung von CMV ●
 Nachweis von IgM gegen CMV ———
 KBR: HSV-AK-Titeranstieg □ □□
 Isolierung von HSV ■

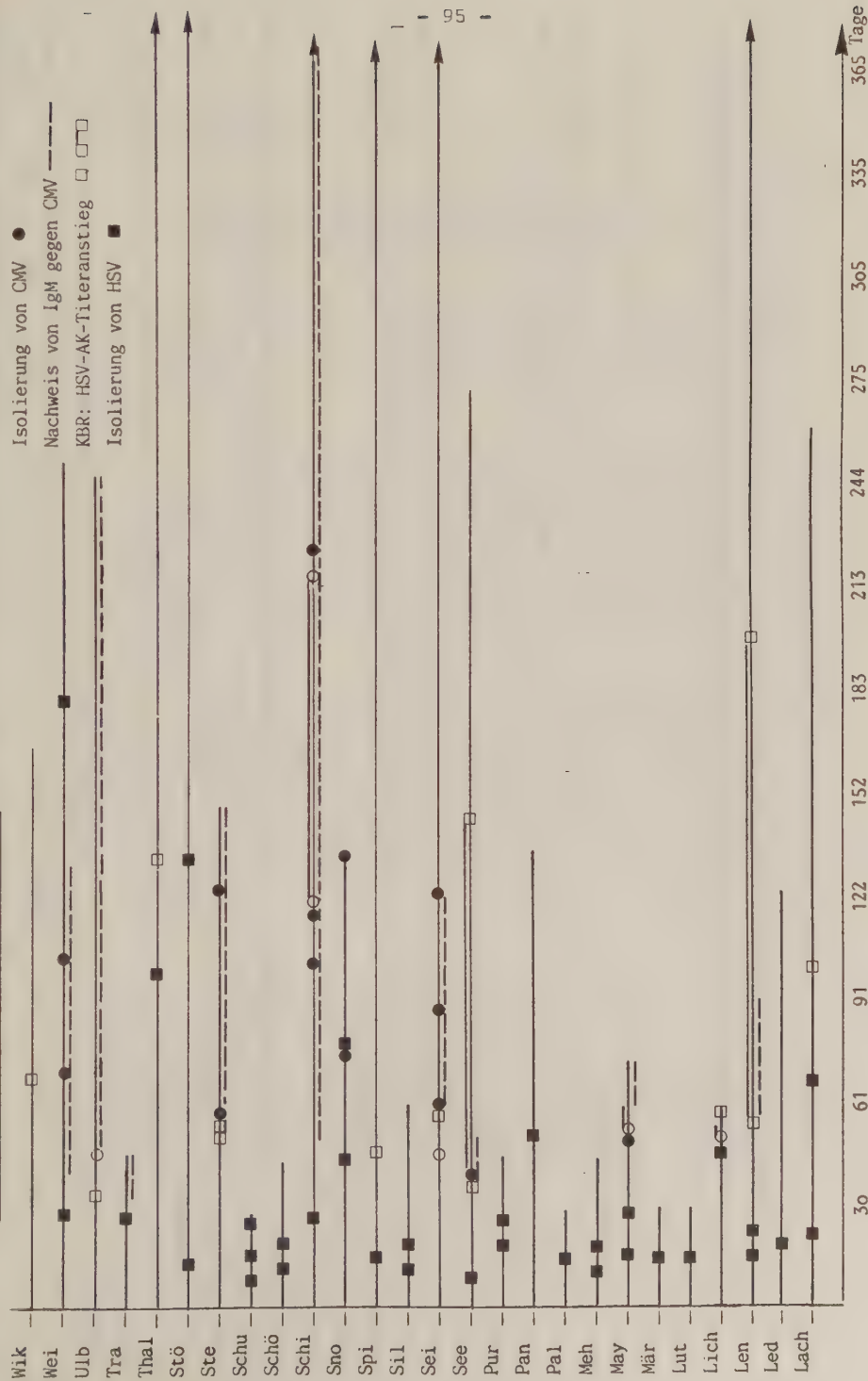
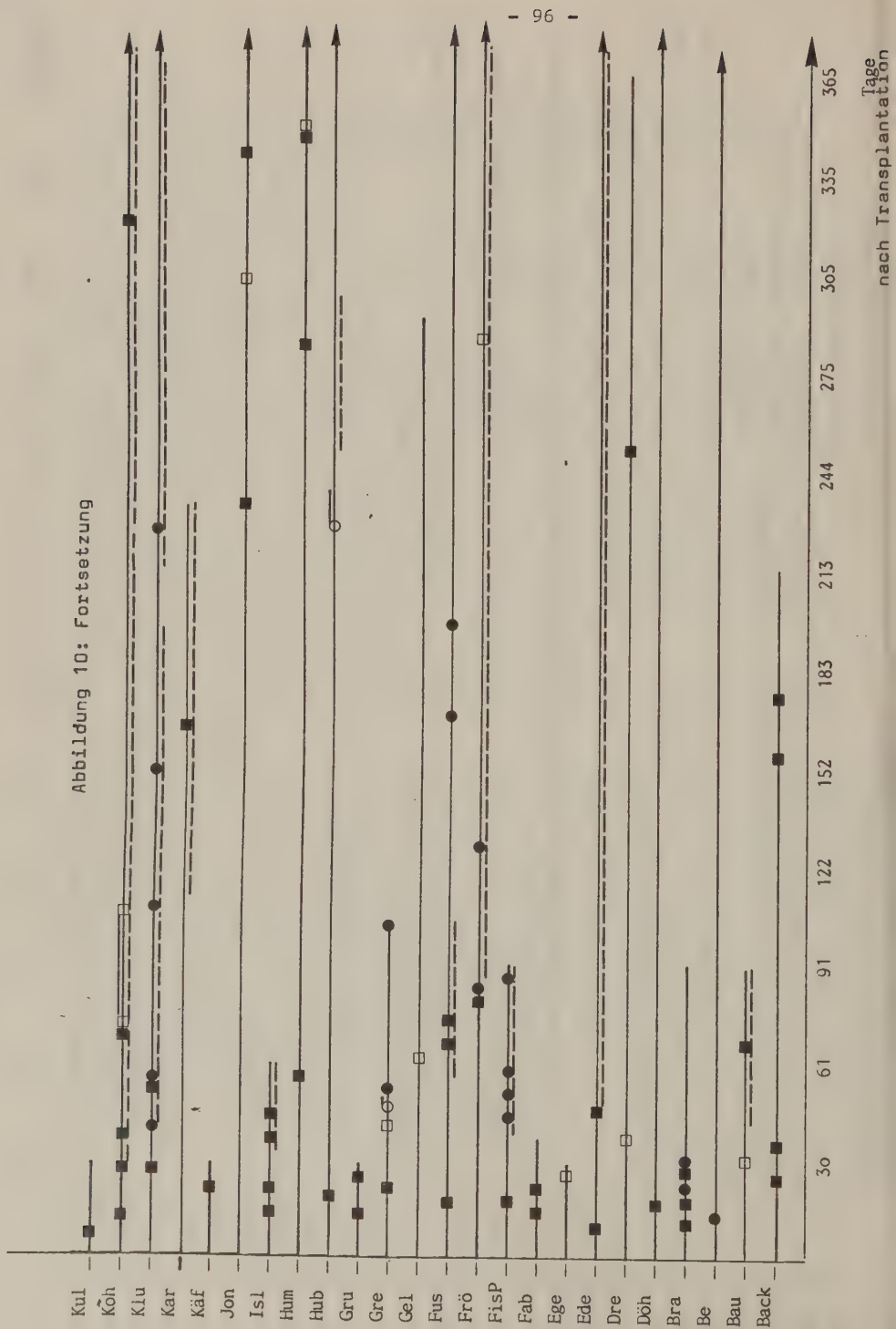


Abbildung 10: Fortsetzung



5. Diskussion

5.1. Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus bei Patienten mit Nierentransplantation

Infektionen mit Herpesviren (Cytomegalie-, Herpes simplex-, Varicella-Zoster- und Epstein-Barr-Virus) sowie Infektionen mit Hepatitis B-Virus stellen bei Patienten mit Nierentransplantationen die klinisch wichtigsten Infektionen dar.

Diese Patienten müssen sich zur Verhinderung einer Abstoßung des fremden Organs einer Therapie mit Immunsuppressiva unterziehen, was zu einer allgemeinen Schwächung ihrer Körperabwehr führt. Die Folge ist eine erhöhte Neigung zu Infektionen. Eine besondere Problematik wird dabei den viralen Infektionen zugeschrieben, da hier im Gegensatz zu den Infektionen bakterieller Genese die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt sind.

Lopez et al. fanden 1974 bei Patienten mit Nierentransplantation ausschließlich Infektionen mit Herpesviren, obwohl ihre Diagnostik breit zum Nachweis möglichst vieler Viren angelegt war (61). Cappel et al. fanden jedoch 1978 außerdem eine erhöhte Neigung zu Infektionen mit Hepatitis B-Virus. Über Infektionen mit weiteren Nicht-Herpes-Viren wurde nur sporadisch berichtet, (Briggs et al. 1972, Spencer, Andersen 1970 - 13, 89).

.

5.2. Nachweis von Cytomegalievirus-Infektionen

Eine herausragende klinische Bedeutung unter den aufgeführten Viren besitzt das Cytomegalievirus, das bei Patienten mit Nierentransplantation häufig Ursache von Infektionen mit schwerwiegenden Komplikationen ist (Betts et al. 1978, Lopez et al. 1974 - 11, 61).

Dies wurde bereits in den 60-iger Jahren erkannt (Rifkind et al. 1966 - 84). Hill und Hedley-White beschrieben 1964 bzw. 1965 schwere fieberhafte Verläufe mit Pneumonie (49, 46).

Im Laufe der Jahre wurde mehr und mehr deutlich, daß das Cytomegalievirus eine wesentliche Rolle bei postoperativen Fieberschüben von Nierentransplantationspatienten spielt. Zunehmend häufiger wurde über Fälle mit Pneumonie, Hepatitis, Glomerulitis und auch Enzephalitis berichtet (Balfour 1979, Cappel et al. 1978, Chatterjee et al. 1978, Clarke et al. 1979, Fiala et al. 1975, Fine et al. 1970, Sopko, Anuras 1978, Spencer 1974 und 1975 - 9, 15, 18, 22, 36, 37, 88, 90). Die durch Cytomegalievirus verursachte Pneumonie wird zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Nierentransplantation gerechnet (Hill et al. 1964 - 49).

Auch soll das Cytomegalievirus nach den Berichten von Richardson et al. für eine große Zahl von postoperativen Glomerulopathien und Abstoßungskrisen bei Nierentransplantationspatienten verantwortlich sein (82). Cappel et al., Fiala et al. sowie Lopez et al. stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Cytomegalie-Infektion und Abstoßungsreaktion fest (15, 36, 61).

Bezüglich der klinischen Symptomatik der Cytomegalie-Infektion bei 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation wird auf die derzeit erstellte Dissertation von S. Schleibner verwiesen.

Bei 43% der 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation konnte eine Infektion mit Cytomegalievirus nachgewiesen werden. Andersen und Spencer stellten bereits 1969 eine hohe Häufigkeit von 91% fest (3). Fiala et al. fanden eine Inzidenz von 96%, Cappel et al. und Chatterjee et al. bestätigten diese Zahlen 1978 mit dem Nachweis der Cytomegalie-Infektion bei 91% bzw. 86% der von ihnen untersuchten Patienten (36, 15, 18).

Die besondere klinische Bedeutung der Infektion durch Cytomegalievirus bei Patienten mit Nierentransplantation wird auch aus der großen Zahl bisheriger Berichte ersichtlich.

In der hier durchgeführten Untersuchung trat die Cytomegalie-Infektion in den ersten vier Monaten nach der Transplantation auf. Ein deutlicher Gipfel ließ sich im zweiten postoperativen Monat darstellen, wie bereits Abbildung 1 zeigt. Nach der kritischen Phase der ersten vier postoperativen Monate ist kaum noch mit einer Cytomegalie-Infektion zu rechnen.

Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen früherer Untersucher wie beispielsweise Betts und Cappel, daß die Cytomegalie-Infektion bevorzugt während der ersten vier postoperativen Monate auftritt (Betts et al. 1977, Cappel et al. 1978 - 11, 15).

Eine weiteres wesentliches Charakteristikum der CMV-Infektion ist, daß gerade Patienten mit präoperativ bereits vorhandenen Antikörpern gegen das Cytomegalievirus eine deutlich höhere Neigung zu einer Infektion mit Cytomegalievirus haben als seronegative Patienten. Es kommt deshalb wohl sehr häufig zu einer endogenen Reaktivierung und seltener zu einer Primärinfektion mit dem Virus.

Schon Craighead machte 1969 die Feststellung, daß vor allem bei Patienten eine Infektion mit Cytomegalievirus nachgewiesen werden konnte, die bereits vor der Transplantation Antikörper gegen das Cytomegalievirus besaßen (24). Balfour (1979), Fiala (1975), Ho et al. (1977), Naraqui et al. (1977) und Pass et al. (1978, 1980) stellen bei präoperativ seropositiven Patienten eine deutlich höhere Zahl von Cytomegalie-Infektionen fest als bei Patienten, die vor der Transplantation noch keine Antikörper gegen das Cytomegalievirus besaßen (9, 36, 50, 70, 74, 76).

Diese Aussage kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erneut bestätigt werden. Von 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation zeigten 47% präoperativ Hinweise für eine bereits durchgemachte Cytomegalie-Infektion. Von diesen fielen schließlich nach erfolgter Nierentransplantation 71% durch eine erneute Cytomegalie-Infektion auf. Von 38 seronegativen Patienten hatten dagegen nur sieben, also 18% eine Infektion mit Cytomegalievirus.

In der überwiegenden Zahl der Fälle handelte es sich deshalb bei den Infektionen mit Cytomegalievirus um endogene Reaktivierungen. Primärinfektionen werden seltener nachgewiesen.

Dementsprechend könnte man weiter folgern, daß in einer Gruppe von untersuchten Patienten mit einer um so höheren Zahl an nachgewiesenen Cytomegalie-Infektionen zu rechnen ist, je größer der Anteil an Patienten ist, die präoperativ Antikörper gegen das Cytomegalievirus besitzen.

Von den 72 hier untersuchten Patienten mit Nierentransplantation zeigten lediglich 47% vor der Transplantation serologische Zeichen einer bereits durchgemachten Infektion mit Cytomegalievirus. Daß von den anderen Untersuchern häufig eine höhere Zahl von Cytomegalie-Infektionen nachgewiesen werden, dürfte den Grund auch in einem höheren Anteil von präoperativ seropositiven Patienten dieser Studien haben.

Herpesviren, so auch das Cytomegalievirus, können nach einer in der Regel in der Kindheit oder Jugendzeit erfolgten Primärinfektion lebenslang im Körper verbleiben. Bei Schwächung der Immunabwehr kann es zu einer endogenen Reaktivierung des Virus kommen. Bei Patienten mit Nierentransplantation ist die große Zahl der Cytomegalie-Infektionen somit in erster Linie dadurch bedingt, daß bei Patienten mit präoperativ durchgemachter Cytomegalie-Infektion aufgrund der Immunsuppression das Virus erneut aktiviert wird. Bereits Hedley-White stellte 1965 fest, daß die Einführung der immunsuppressiven Therapie bei Organtransplantationspatienten von einem Ansteigen der Cytomegalie-Infektion gefolgt war (46).

Daß Immunsuppression die Cytomegalie-Infektion fördert, wird durch die Ergebnisse von Dymont 1968 gestützt: Eine hohe Zahl von Cytomegalie-Infektionen konnte auch bei Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen gefunden werden, also bei Patienten, deren Immunabwehr durch die Krankheit vermindert ist (Cappel et al. 1978 - 15).

Der häufige Nachweis von endogenen Reinfektionen bei Patienten mit Nierentransplantation ergibt sich auch aus der hohen Durchseuchung mit

diesem Virus. Für die Durchseuchung der gesunden Allgemeinbevölkerung werden Zahlen von 40 bis 60% (Henneberg 1970, Krech, Jung 1973 - 47, 55) und bis zu 80% angegeben (Huang, Pagano - 51). In dieser Studie konnte in der Kontrollgruppe der Blutspender ebenfalls eine Durchseuchung von 50% gefunden werden. Bei Dialysepatienten und den Nierentransplantationspatienten lag eine etwa gleich hohe Durchseuchung von 54% bzw. 47% vor.

Während bei den immunsuppressiv behandelten Nierentransplantationspatienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit 43% eine deutlich größere Häufigkeit von Cytomegalie-Infektionen innerhalb des Beobachtungszeitraumes gefunden werden konnte, zeigten sich lediglich bei einem von 31 Dialysepatienten und bei zwei von 98 Blutspendern Hinweise für eine frische Cytomegalie-Infektion. Auch Diosi et al. konnten nur bei 5% der Blutspender eine akute Cytomegalie-Infektion feststellen (Diosi et al. 1969 - 30).

Die hier erhobenen Zahlen bestätigen die bereits vielfach gemachte Beobachtung, daß die immunsuppressive Therapie der Nierentransplantationspatienten eine deutlich erhöhte Neigung zur Cytomegalie-Infektion mit sich bringt. Nach den kritischen ersten postoperativen Monaten scheint sich die Immunabwehr der Patienten bei Dosisreduktion der Immunsuppressiva und nach Anpassung an die veränderte Situation soweit zu erholen, daß die Infektionsgefahr deutlich abnimmt.

Primärinfektionen mit Cytomegalievirus nach der Transplantation sind relativ selten. Sie sind jedoch wegen ihres oft schweren klinischen Verlaufs gefürchtet (Betts et al. 1977, Chatterjee et al. 1978, Pass et al. 1978, Whelchel et al. 1978/80 - 11, 18, 74, 105). Reaktivierte Cytomegalie-Infektionen scheinen dagegen in der überwiegenden Zahl nicht so gravierend abzulaufen (Suwansirikul et al. 1977 - 93). Sowohl die Primärinfektion als auch die endogene Reaktivierung zeigen häufig eine ähnliche klinische Symptomatik wie eine Abstoßungsreaktion (Fine et al. 1972 - 38).

Die therapeutischen Konsequenzen bei einer Cytomegalie-Infektion und bei einer Abstoßungsreaktion sind jedoch entgegengesetzt. Eine Abstoßungskrise erfordert die Dosiserhöhung der Immunsuppressiva, eine akute Virusinfektion dagegen Dosisreduktion, um so dem Organismus die Gelegenheit einer erfolgreichen Auseinandersetzung mit dem Infektionserregern zu geben. Zudem scheint die Cytomegalie-Infektion selbst ursächlich für einen Teil der Abstoßungsreaktionen verantwortlich zu sein. Fiala et al. beschrieben 1975 einen Zusammenhang zwischen Cytomegalie-Infektion und Abstoßungsreaktion (36). Lopez et al. stellten 1974 fest, daß 21 von 29 mit Cytomegalievirus infizierten Patienten eine Transplantatabstoßung hatten, während von sechs seronegativen Patienten nur einer die klinische Symptomatik einer Abstoßungsreaktion zeigte (61).

Angesichts der klinischen Bedeutsamkeit, der Komplikationen und der therapeutischen Konsequenzen für den Patienten ist eine zuverlässige und vor allem möglichst rasche Diagnose der Cytomegalie-Infektion als vordringlich zu betrachten.

Rifkind fand 1965 bei drei Patienten mit Nierentransplantation cytomegale Zelle im Lungengewebe. Er bemerkte dabei auch ein Ansteigen der CMV-Antikörper in der Komplementbindungsreaktion (84). Hedley-White wies im gleichen Jahr bei Untersuchungen von 19 Patienten mit Nierentransplantation in fünf Fällen cytomegale Zellen in Biopsien nach. Der Nachweis der Cytomegalie-Infektion gelang ihm nur durch Lungengewebsuntersuchungen. Isolierungsversuche aus Urin und Rachenspülwasser waren erfolglos (46).

In den folgenden Jahren wird die Isoliermethode jedoch zur bevorzugten, beweiskräftigen Nachweismethode.

Diese ist einfacher durchzuführen und weniger belastend für den Patienten, da das Material leicht zu gewinnen ist. Eine Virusausscheidung wurde bei 40% bis 80% der Nierentransplantationspatienten nachgewiesen: Hedley-White 1965, Rifkind et al. 1966, Craighead 1969, Fine et al. 1970 und 1972, Nagington 1971, Spencer 1975 und Sopko, Anuras 1978 - 46, 84, 24, 37, 38, 68, 90, 88).

Lopez et al. erkannten die Cytomegalie-Infektion bei 47 von 61 untersuchten Patienten (= 77%) mit Hilfe der Isoimmunmethode und der KBR. In 39 Fällen erfolgte die Diagnose in erster Linie durch die Virusisolierung und lediglich in acht Fällen mittels KBR. Bei den erstgenannten 39 Patienten zeigten 34 Patienten im weiteren Verlauf auch eine Serokonversion in der KBR, bei den übrigen fünf Patienten konnten Lopez et al. keine Antikörper nachweisen (Lopez et al. 1974 - 61).

Beim serologischen Nachweis einer Cytomegalie-Infektion muß zwischen einer primären Infektion und einer Reaktivierung unterschieden werden.

Die serologische Diagnose einer primären Cytomegalie-Infektion gelingt durch den Nachweis einer Serokonversion und eines signifikanten Titeranstiegs in der Komplementbindungreaktion meist ohne Schwierigkeiten (Krech, Jung 1973 - 54).

Allerdings ist auch hier zur Absicherung der Diagnose häufig die Untersuchung einer zweiten Serumprobe zwei bis drei Wochen später erforderlich, was zu einem Zeitverlust bei der Diagnosestellung führt.

Beim Nachweis der wesentlich häufigeren endogenen Reaktivierung bei Patienten mit Nierentransplantation versagt jedoch die Komplementbindungreaktion, wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen.

Von 51 hier prospektiv untersuchten, mit Cytomegalievirus infizierten Patienten mit Nierentransplantation zeigten lediglich sieben Patienten eine Serokonversion als Hinweis auf eine Primärinfektion. In 24 Fällen handelte es sich um eine endogene Reaktivierung.

Während die Diagnose bei den sieben Primärinfektionen in der Komplementbindungreaktion in der oben beschriebenen Weise leicht erstellt werden konnte, war dies bei den Reaktivierungen mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Ein die Infektion beweisender Titeranstieg konnte in der Regel erst nach Untersuchung mehrerer Serumproben gefunden werden, was zu einer erheblichen Verzögerung in der Diagnosestellung bis zu mehr als zwei Monaten führte. Außerdem ergab die KBR in 20% der Fälle wegen fehlendem Titeranstieg keinerlei Hinweis auf eine bestehende akute Virusinfektion.

Bereits Craighead stellte 1969 fest, daß einige der von ihm untersuchten Patienten mit einer durch Isolierung nachgewiesenen Cytomegalie-Infektion kein Antikörpertiteranstieg in der KBR aufwiesen (24).

Pass et al. und Rasmussen et al. kamen zu der gleichen Aussage, daß bei endogenen Reinfektionen, die bereits vorhandenen Antikörpertiter häufig nicht mehr signifikant weiter ansteigen (Pass et al. 1983, Rasmussen et al. 1982 - 77, 81). Andersen und Spencer wiesen bereits 1969 auf einen weiteren Nachteil der Komplementbindungsreaktion hin. Die Komplementbindungsreaktion liefert aufgrund der hohen Fehlerbreite des Testes auch ohne eine Infektion stark fluktuierende Antikörpertiter. Dies schränkt die Beweiskraft selbst eines als signifikant gefundenen vierfachen Titeranstiegs ein (Andersen, Spencer 1969 - 3).

Deshalb muß die Komplementbindungsreaktion zum Nachweis der vorwiegend auftretenden endogenen Reaktivierung der Cytomegalie-Infektion als ungeeignete Methode betrachtet werden, obwohl sie in der Durchführung leicht zu handhaben ist.

Zur Sicherung der Diagnose einer reaktivierten Cytomegalie-Infektion war in den früheren Studien in der Regel die Isolierung des Virus oder die Gewebsuntersuchung erforderlich.

Die Virusisolierung beweist im Falle eines positiven Befundes das Vorliegen einer akuten Virusinfektion. Sie ermöglicht somit im Gegensatz zur Komplementbindungsreaktion eine eindeutige Aussage, insbesondere auch bezüglich der endogenen Reaktivierungen.

Die Methode ist jedoch aufwendig und erweist sich, wie die Ergebnisse der Untersuchungen an 72 Patienten mit Nierentransplantation zeigen, als insgesamt wenig befriedigend, im Bezug auf Ausbeute und Zeitdauer der Isolierversuche.

Eine hohe Isolierate kann nur erzielt werden, wenn das Material unter Zusatz spezieller Transportmedien unter Kühlung innerhalb weniger Stunden auf die Zellkultur verimpft wird (Huang, Pagano; Fiala et al. 1973, Chatterjee et al. 1979 - 51, 35, 20).

Ein typischer cytopathischer Effekt (CPE) kann in der Regel frühestens nach zwei Wochen, nicht selten erst nach vier Wochen gefunden werden. Außerdem können gleichzeitig vorhandene schneller wachsende Viren wie das Herpes simplex-Virus mit seinem bereits nach 2-3 Tagen auftretenden ausgedehnten CPE den Nachweis des sich wesentlich langsamer vermehrenden Cytomegalievirus verhindern.

Von den 31 mit Cytomegalievirus infizierten Patienten dieser Studie hatten 11 zur gleichen Zeit eine Reaktivierung des Herpes simplex-Virus und einer eine Primärinfektion. Die Isolierung des CMV gelang nur bei sechs dieser Patienten. In den übrigen sechs Fällen wurde der Nachweis von Cytomegalie-Infektion mittels Isolierung möglicherweise durch den sich rasch ausbreitenden CPE des Herpes simplex-Virus in der Zellkultur verhindert.

Außerdem kann die Virusausscheidung sehr ungleichmäßig erfolgen, weshalb es zum Teil dem Zufall überlassen ist, ob zu einem frühen Zeitpunkt eine virushaltige Probe erhalten wird.

Trotz optimaler Abnahme und Transportbedingungen des Patientenmaterials und trotz der Untersuchung von mehreren in kurzen Abständen gewonnenen Proben gelang der Nachweis einer Cytomegalie-Infektion durch die Virusisolierung lediglich bei 18 der 31 infizierten Nierentransplantationspatienten. Die Versagerquote ist deshalb mit 38% im Vergleich zu den anderen Nachweismethoden hoch.

Eine Frühdiagnose war mit dieser Methode lediglich in neun Fällen möglich, wobei die Zeitdauer der Isolierung (meist etwa 2 - 4 Wochen) noch nicht berücksichtigt ist, sondern der Abnahmetag des Materials bei der Auswertung zur Festsetzung des Diagnosezeitpunkts gewertet wurde.

Die routinemäßige Anwendung dieser aufwendigen Methode erscheint deshalb aus den angeführten Gründen für eine gezielte und rasche Diagnostik bei Transplantationspatienten als wenig geeignet. Die Gewährleistung optimaler Isolierungsbedingungen ist oft schon dadurch eingeschränkt, daß aufgrund der örtlichen Gegebenheiten nicht immer die Möglichkeit besteht, das Patientenmaterial innerhalb weniger Stunden der Weiterverarbeitung zuzuführen.

Auf der Suche nach in der Durchführung einfacheren und doch aussagekräftigen Untersuchungsmethoden gewann die Immunfluoreszenztechnik, die als weiteren Vorteil den gezielten Nachweis von IgM-Antikörpern ermöglicht, in den 70-iger Jahren an Bedeutung. Diese Technik vermag gute Ergebnisse zu liefern, wie die Untersuchungen von Nagington et al. (1971), Cappel et al. (1978), Balfour (1979) und Pass et al (1980) zeigen (68, 15, 9, 76).

Spencer beschrieb 1975 die Problematik der Diagnostik zum Nachweis der Cytomegalie-infektion: Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest liefern die Diagnose zu spät oder versagen häufig völlig. Aber auch die Fluoreszenzmethode zeigt eine Serokonversion relativ spät an (Spencer, Andersen 1972, Spencer 1975 - 89, 90).

Die Entwicklung des nun auch kommerziell erhältlichen Enzymimmunoassays ELISA hat die Diagnostik der CMV-Infektion wesentlich verbessert. Dieser ermöglicht den gezielten Nachweis von spezifischen IgM- oder IgG-Antikörpern, was einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Komplementbindungsreaktion darstellt. Die höhere Aussagekraft des ELISA's wurde bereits in mehreren Veröffentlichungen beschrieben (Castellano 1977, Schmitz et al. 1977, Voller, Bidwell 1976, Yolken, Leister 1981, Ziegelmaier et al. 1978, Institute Virion - 16, 86, 101, 107, 108, 109). Die größere Empfindlichkeit und Aussagekraft des ELISA beim Nachweis der Cytomegalie-Infektion kann auch durch die hier vorliegenden Ergebnisse belegt werden.

Im ELISA konnten bei 29 von 30 untersuchten Patienten mit Cytomegalie-Infektion die entsprechenden Antikörper gefunden werden. Der Nachweis von IgM-Antikörpern gelang bei 25 der 30 infizierten Patienten. Diese IgM-Antikörper konnten wie erwartet bei allen Primärinfektionen nachgewiesen werden. Sie waren auch in 18 von 24 Fällen mit endogener Reaktivierung vorhanden. Die Diagnose konnte also bei fast allen Patienten mit Cytomegalie-Infektion sehr schnell durch Untersuchung einer Serumprobe gestellt werden. Bereits der einmalige Nachweis von IgM-Antikörper gilt als Beweis für eine akute Infektion. Ein Titeranstieg wie in der KBR muß hier nicht abgewartet werden.

Daß IgM-Antikörper nicht nur, wie vermutet, bei Primärinfektionen nachgewiesen werden können, sondern auch bei endogenen Reaktivierungen des Cytomegalievirus auftreten, wurde schon von Nagington und Spencer bemerkt (Nagington 1971, Spencer 1975 - 68, 90). Somit muß festgestellt werden, daß die Diagnose einer akuten Cytomegalie-Infektion durch Nachweis der IgM-Antikörper möglich ist, gleichgültig, ob es sich dabei um eine Serokonversion bei einer primären Infektion oder um eine Reaktivierung des Virus bei schon vorhandenen Antikörpern handelt (Spencer 1975 - 90).

Bei Patienten mit Nierentransplantation kann somit der gezielte Nachweis von IgM-Antikörpern gegen das Cytomegalievirus im ELISA insbesondere bei den häufigen endogenen Reaktivierungen einen wertvollen Hinweis auf eine bestehende akute Infektion bringen.

Nur bei zwei der 18 Patienten mit positiver Virusisolierung konnten keine entsprechenden IgM-Antikörper nachgewiesen werden. In diesen Fällen konnte die bestehende Cytomegalie-Infektion anhand eines signifikanten IgG-Titeranstieges festgestellt werden.

Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß bei 12 Patienten mit Nierentransplantation, bei denen eine Virusisolierung trotz mehrfacher Versuche nicht gelang, IgM-Antikörper gegen das Cytomegalievirus gefunden werden konnten.

Insgesamt zeigten 29 der 30 im ELISA untersuchten Patienten mit Cytomegalie-Infektion einen signifikanten IgG-Titeranstieg. Von diesen bildeten 25 Patienten IgM-Antikörper.

Unter Berücksichtigung sämtlicher Ergebnisse der Bestimmung von IgM- und IgG-Antikörpern hat der ELISA lediglich in einem einzigen Fall versagt. Bei diesem Patienten - "Bra m 45 J" - konnte auch die Komplementbindungsreaktion keine Aussage erbringen. Erst die Virusisolierung ergab den Befund einer akuten Cytomegalie-Infektion. Bei diesem Patienten trat die Infektion im Vergleich zu den anderen Patienten am frühesten auf (innerhalb von drei Wochen nach der Nierentransplantation). In dieser Zeit erhält ein Transplantationspatient in der Regel

die maximale Dosierung an Immunsuppressiva. Diese Tatsache wäre eine mögliche Erklärung für den fehlenden Nachweis der IgM-Antikörper bzw. des IgG-Titeranstiegs. Möglicherweise wurde die Antikörperbildung zu diesem Zeitpunkt durch die Immunsuppression unterdrückt.

Bei 15 von 17 Patienten mit positiver Virusisolierung gelang auch der Nachweis von IgM-Antikörpern im ELISA. In einem weiteren Fall stand leider kein Blut zur Durchführung des ELISA zur Verfügung, weshalb dieser Patient nicht zum Vergleich der Methoden herangezogen werden konnte.

16 der 17 Patienten zeigten außerdem einen signifikanten Titeranstieg der IgG-Antikörper, der außerdem wesentlich rascher festzustellen war als in der Komplementbindungsreaktion. Der ELISA stimmte somit in 94% der Fälle mit den Ergebnissen einer positiven Virusisolierung überein.

Insgesamt war jedoch der ELISA in der Zahl der nachgewiesenen Infektionen der Isoliermethode weit überlegen. Die Isoliersversuche waren lediglich in 62% aller Cytomegalie-Infektionen erfolgreich. Der ELISA ergab bei 97% der 30 infizierten Patienten einen Hinweis auf eine frische Virusinfektion bzw. Reaktivierung, davon in 83% durch Nachweis von IgM-Antikörpern.

Was vor allem auch für den Enzymimmunoassay spricht, ist die wesentlich raschere Verfügbarkeit der Ergebnisse (Testdurchführung in etwa 3 Stunden) mit einem Zeitgewinn bis zu mehreren Monaten gegenüber den beiden anderen Untersuchungsmethoden.

Bei zwei Patienten ohne Nachweis von IgM-Antikörpern konnte das Cytomegalievirus zuerst in einer Urinprobe nachgewiesen werden.

Berücksichtigt man jedoch die Zeitdauer der Isolierung, so lieferte der ELISA etwa gleichzeitig aufgrund eines IgG-Titeranstiegs in einer zweiten untersuchten Serumprobe ein positives Ergebnis.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der Enzymimmunoassay an Schnelligkeit und Anzahl der nachgewiesenen Cytomegalie-Infektionen sowohl der Isoliermethode als auch der Komplementbindungsreaktion weit überlegen ist.

In den früheren Studien erfolgte der Nachweis einer Cytomegalie - Infektion bei Nierentransplantationspatienten in der Regel durch Komplementbindungsreaktion, Virusisolierungen und Gewebsuntersuchungen.

Eine im Vergleich zu diesen Untersuchungen wesentliche neue Aussage ist, daß mit der Anwendung des Enzymimmunoassay zum Nachweis der Cytomegalie-Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation eine entscheidende Verbesserung der Diagnostik erreicht werden konnte.

Der Enzymimmunoassay ermöglicht die Diagnose einer Cytomegalie-Infektion so frühzeitig, daß entsprechende therapeutische Maßnahmen vom Ergebnis der serologischen Untersuchung abhängig gemacht werden können.

Dabei ist in erster Linie sowohl bei der Primärinfektion als auch bei der endogenen Reaktivierung der Nachweis von IgM-Antikörpern anzustreben.

Wie aus den Untersuchungsergebnissen zu ersehen ist, können auch in den Fällen mit endogener Reaktivierung IgM-Antikörper gefunden werden. Bereits Nagington und Spencer berichteten über den Nachweis von IgM-Antikörpern sowohl bei Primärinfektionen als auch bei endogenen Reinfektionen. Als Nachweismethode verwendeten sie dabei die Immunfluoreszenztechnik (Nagington 1971, Spencer 1975 - 68, 90).

Bei fünf Patienten mit Nierentransplantation konnten IgM-Antikörper gegen CMV im ELISA nicht nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten wurde aufgrund eines signifikanten IgG-Titeranstiegs sowohl in der KBR als auch im ELISA eine Reaktivierung des Cytomegalievirus festgestellt. In den meisten dieser fünf Fälle konnte die Diagnose zusätzlich durch Virusisolierung bestätigt werden. Bei allen fünf Patienten handelte es sich um eine endogene Reaktivierung.

Nagington stellte 1971 fest, daß die IgG-Antikörperbildung durch die Immunsuppression nicht wesentlich beeinflusst wird. Im Gegensatz dazu konnte er bei einigen Patienten keine IgM-Antikörper finden.

Dies schien jedoch nach Meinung von Nagington nicht durch die Immunsuppression bedingt zu sein, zumal er bei Nachweis von IgM häufig eine längere Persistenz dieser Antikörper beobachten konnte.

Zum Nachweis der IgM-Antikörper verwendete er die als spezifisch und empfindlich bekannte Immunfluoreszenzmethode (Nagington 1971 - 68). Nagington folgerte aus seinen Ergebnissen, daß auch der Nachweis von IgG-Antikörpern in der KBR nicht nachteilig durch die Immunsuppression beeinträchtigt wird.

Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, war jedoch der Nachweis eines signifikanten Antikörpertiteranstiegs mittels der KBR mit Schwierigkeiten verbunden. Dies scheint jedoch weniger die Ursache in der Immunsuppression zu haben als vielmehr in der zu geringen Empfindlichkeit der KBR. Im ELISA gelang im Gegensatz zur KBR der Nachweis eines signifikanten IgG-Titeranstiegs und der IgM-Antikörper ohne Schwierigkeiten und Zeitverlust.

Pass et al. stellten jedoch 1980 fest, daß, vermutlich durch die Immunsuppression bedingt, während der ersten Wochen nach Nierentransplantation zunächst ein initialer IgG-Titerabfall zu beobachten war. Der ursprüngliche Ausgangstiter wurde meist in der darauffolgenden Serumprobe 4 Wochen später wieder erreicht. Diese Beobachtungen wurden bei Anwendung der Immunfluoreszenztechnik gemacht (Pass et al. 1980 - 76).

Ein initiales Absinken des IgG-Antikörpertiters konnte auch in dieser Studie sowohl in der KBR als auch im ELISA gefunden werden. Der ELISA als die wesentlich empfindlichere Methode war jedoch mit leichtem Titerabfall um 1-2 Stufen davon nicht so stark betroffen wie die KBR. Der Ausgangstiter wurde im ELISA bereits in der darauffolgenden Serumprobe 2-4 Wochen später wieder erreicht. In der KBR konnte der Ausgangstiter erst später wieder gefunden werden, häufig erst nach zwei Monaten.

Als Ursache für diesen Antikörpertiterabfall in der KBR und im IgG-ELISA muß die immunsuppressive Therapie der Nierentransplantationspatienten betrachtet werden, da er während der Zeit der stärksten Immunsuppression erfolgt.

Auf den Nachweis einer Cytomegalie-Infektion dürfte die Immunsuppression schon aus folgendem Grund keinen beeinträchtigenden Einfluß haben, weil diese in der Regel erst zu einem späteren Zeitpunkt (nach Erreichen des Ausgangstiters) gefunden werden.

Bei den Untersuchungen zum Nachweis von IgM-Antikörpern im ELISA fiel bei mehreren Patienten mit Nierentransplantation eine ausgesprochen lange Persistenz der IgM-Antikörper auf.

Bei 5 Patienten konnten die IgM-Antikörper über eine Zeitdauer von 10 bis 15 Monaten nachgewiesen werden, wobei nach dieser Beobachtungszeit ein Ende der IgM-Antikörper-Persistenz noch nicht abzusehen war.

Weitere 16 Patienten besaßen diese IgM-Antikörper in aufeinanderfolgenden Serumproben bis zu einer Zeitdauer von 9 Monaten.

Diese lange IgM-Antikörper-Persistenz ist wohl als Hinweis auf eine dementsprechend lange persistierende Cytomegalie-Infektion mit anhaltender Virusvermehrung zu interpretieren.

Eine Patientin "Frö w 23 J" mit einer durch Virusisolierung gesicherten ersten Reinfektion im dritten postoperativen Monat wies eine erneute Reinfektion im achten postoperativen Monat auf. Diese Patientin besaß im Gegensatz zu den anderen Patienten mit Cytomegalie-Infektion bereits präoperativ IgM-Antikörper mit dem niedrigen Titer von 1:40.

Die lange IgM-Persistenz muß ihre Ursache in einer durch die Immunsuppression bedingten langanhaltenden Virusvermehrung haben, da IgM-Antikörper in der Normalbevölkerung bei frischen Virusinfektion im allgemeinen nur über einen Zeitraum von maximal drei Monaten nachgewiesen werden können (Rasmussen et al. 1982 - 82).

Daß die langer anhaltende IgM-Antikörper-Persistenz einer ebenso lang bestehenden Virusvermehrung bei den immunsupprimierten Nierentransplantationspatienten entspricht, ist auch daraus ersichtlich, daß bei diesen Patienten eine Virusausscheidung über mehrere Monate beobachtet werden konnte. Bei 5 Patienten hielt die Ausscheidung von Cytomegalievirus länger als 6 Monate bis zu einer Dauer von 9 Monaten an. 11 weitere Patienten zeigten eine Virusausscheidung über einen Zeitraum von 2 bis 5 Monaten.

Bereits Lopez stellte 1974 bei 9 Patienten eine Cytomegalievirusausscheidung über mindestens 5 Monate fest (Lopez et al. 1974 - 61). Als Ursache hierfür wird ebenfalls die immunsuppressive Therapie der Transplantationspatienten genannt, da bei nicht immunsupprimierten Patienten eine Virusausscheidung nur über einen Zeitraum von 5 bis 10 Wochen nachgewiesen wurde (Lopez et al. 1974 - 61).

Naraqui et al. konnten bei Nierentransplantationspatienten eine Virusausscheidung über eine Dauer von zwei Jahren beobachten (Naraqui et al. 1977 - 70).

Nagington konnte mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik bei Patienten mit Nierentransplantation eine Persistenz bis zu einer Dauer von zwei Jahren oder mehr nachweisen. Allerdings konnte er lediglich bei 6 von 15 mit Cytomegalievirus infizierten Patienten IgM-Antikörper finden (Nagington 1971 - 69).

Auch er interpretierte die langanhaltende IgM-Antikörper-Produktion als Hinweis für eine konstante oder wiederholte Produktion von CMV und somit für eine aktive Infektion.

5.3. Nachweis der Herpes simplex-Virusinfektion

Auch der Infektion mit Herpes simplex-Virus wird schon aufgrund ihrer Häufigkeit bei Patienten mit Nierentransplantation eine besondere klinische Bedeutung zugeschrieben.

Herpes simplex-Viren verursachen auch bei Patienten mit Nierentransplantation in der Regel lokal begrenzte Infektionen mit Haut- und Schleimhauteffloreszenzen (Arora et al. 1974, Koranda et al. 1974, Spencer, Andersen 1970 - 7, 56, 89).

Lopez stellte zum Zeitpunkt einer Herpes simplex-Infektion ähnlich wie bei der CMV-Infektion klinische Symptome wie Fieberschübe verbunden mit Abstoßungsreaktionen fest (Lopez 1974 - 61). In diesen Fällen gelang die Isolierung des Virus aus dem Urin. Gleichzeitig konnte ein signifikanter Antikörpertiteranstieg nachgewiesen werden.

Es werden aber auch schwere, disseminierte, oft letal verlaufende Infektionen mit Herpes simplex-Virus beschrieben. Bereits seit 1969 werden Fälle fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang gesehen (Anuras, Summers 1976, Diderholm et al. 1969, Pass et al. 1978 - 5, 29, 74). Montgomerie et al. berichten über einen Fall mit generalisierter Infektion durch Herpes simplex-Virus mit Beteiligung mehrerer Organe (Montgomerie 1969 - 66). Bei der Autopsie gelang die Virusisolierung aus Haut- und Schleimhautulcerationen von Gesicht und Mund, aus Ösophagus und Intestinum sowie aus der Lunge.

Bei einer Infektion mit Herpes simplex-Virus besteht auch die Möglichkeit einer Mitbeteiligung des Zentralnervensystems.

Linneman et al. berichteten über eine Meningoencephalitis, verursacht durch Herpes simplex-Virus Typ 2 (Linneman et al. 1976 - 59).

Infektionen mit Herpes simplex-Virus scheinen bei Patienten mit Nierentransplantation nicht mit der gleichen Aufmerksamkeit beachtet worden zu sein wie die klinisch bedeutsamer erscheinenden Infektionen mit Cytomegalievirus.

Über Herpes simplex-Infektionen wurde weniger häufig berichtet als über Infektionen mit Cytomegalievirus.

Im Laufe der Jahre ist jedoch eine Zunahme der nachgewiesenen Herpes simplex-Infektionen zu verzeichnen. Während bezüglich ihrer Häufigkeit zunächst Zahlen im Bereich von 25% bis 35% genannt wurden, werden in den letzten Jahren deutlich höhere Zahlen von 50% bis 70% angegeben (Cheeseman et al. 1979, Koranda et al. 1974, Lopez et al. 1973, Pass et al. 1978 und 1979 - 21, 56, 61, 74, 75).

Die große Häufigkeit der Herpes simplex-Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation läßt sich auch anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigen.

Bei 50 von 72 untersuchten Patienten (69%) konnte eine Infektion mit Herpes simplex-Virus nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in fast allen Fällen, in 49 von 50 wohl um eine endogene Reaktivierung. Eine Primärinfektion konnte anhand einer Serokonversion mit gleichzeitiger Virusisolierung lediglich bei einem Patienten gefunden werden.

Daß Primärinfektionen mit Herpes simplex-Virus genauso selten wie Primärinfektionen mit Cytomegalievirus sind, läßt sich auch auf die hohe präoperative Durchseuchung der Patienten mit Nierentransplantation zurückführen.

61 der 72 untersuchten Patienten, also etwa 85% besaßen bereits präoperativ Antikörper gegen das Herpes simplex-Virus als Hinweis für eine früher durchgemachte Infektion. 80% dieser seropositiven Patienten (49 von 61) fielen dann durch eine erneute Infektion oder besser gesagt, eine endogene Reaktivierung auf.

11 Patienten zeigten präoperativ einen negativen serologischen Befund. Bei dem einzigen Fall einer Primärinfektion unter diesen 11 Patienten handelte es sich um ein Kind von 12 Jahren.

Frühere Untersucher stellten fest, daß es sich bei den Herpes simplex-Infektionen der Nierentransplantationspatienten in der Regel um endogene Reaktivierungen handeln muß, da diese fast ausschließlich bei seropositiven Patienten nachgewiesen werden (Ho, Suwansirikul et al. 1975, Spencer 1970 - 50, 89).

Auch Pass et al. und Cheeseman et al. konnten in der Gruppe der seropositiven Patienten nach der Nierentransplantation keinen Anhalt für eine Primärinfektion finden (Cheeseman et al. 1979, Pass et al. 1978 und 1979 - 21, 74, 75).

Wie bereits erwähnt, persistieren alle Herpesviren nach der Primärinfektion im Organismus im Sinne einer latenten Infektion. Reaktivierungen des Virus können durch Schwächung der Abwehrlage ausgelöst werden. Dies ist angesichts der hohen präoperativen Durchseuchung auch eine plausible Erklärung für die große Zahl nachgewiesener Herpes simplex-Infektionen bei den immunsuppressiv therapierten Patienten mit Nierentransplantation.

Daß diese endogenen Reinfektionen Folge der Immunsuppression sein müssen, wird auch damit begründet, daß Herpes simplex-Infektionen auch bei Patienten mit Malignomen aufgrund der krankheitsbedingten Immunschwäche gehäuft nachzuweisen sind.

Die Durchseuchung mit Herpes simplex-Virus ist in der Allgemeinbevölkerung sehr hoch. In der Vergleichsgruppe der Blutspender die hier stellvertretend für die gesunde Allgemeinbevölkerung untersucht wurde, konnte eine hohe Durchseuchung von 83% gefunden werden. Auch die Dialysepatienten, die hauptsächlich das Reservoir für künftige Transplantationspatienten bilden, zeigten die gleich hohe Durchseuchung von 80%.

Bei den nicht immunsupprimierten Vergleichsgruppen konnte lediglich eine frische Herpes simplex-Infektion nachgewiesen werden. Ein Dialysepatient bot im Laufe der Beobachtungszeit das typische Bild eines Herpes labialis. Dies würde einer Infektionshäufigkeit von 2,8% (1 von 35) entsprechen. Die Komplementbindungsreaktion erbrachte hier keinen Nachweis. Wie es sich später zeigte, handelte es sich bei diesem Patienten um einen sogenannten Herpetiker mit einer Neigung zu rezidivierenden Herpes labialis-Schüben. Er fiel nach erfolgter Nierentransplantation durch zwei weitere Reaktivierungen auf.

Die Häufigkeit für Reinfektionen mit Herpes simplex-Virus wird für die gesunde Allgemeinbevölkerung in der Literatur mit etwa 0,3 bis 5% pro Jahr angegeben. Diese Zahlen beruhen auf epidemiologischen Untersuchungen von Einzelproben (Douglas et al. 1970 - 31).

Douglas et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 10 gesunde Probanden über einen Zeitraum von 5 Monaten.

In 22 von 607 Isolierungsversuchen wurde bei 8 der 10 Probanden Herpes simplex-Virus nachgewiesen. Dies entspricht einer Isolierate von 3,6%. Dabei zeigte sich bei 7 Patienten 14-mal das klinische Bild eines Herpes labialis. 6 dieser 7 Probanden waren als sogenannte Herpetiker bekannt, was die relativ hohe Zahl von Isolierungen bei jeweils drei Untersuchungen pro Woche erklärt. Von den drei weiteren, bezüglich einer Herpes-symptomatik unauffälligen Probanden fiel lediglich einer durch eine positive Isolierung auf, jedoch ohne entsprechende klinische Symptomatik (Douglas et al. 1970 - 31).

Im Vergleich zu den Infektionen mit Cytomegalievirus, die einen Häufigkeitsgipfel im 2. postoperativen Monat zeigten, wurden hier Infektionen durch Herpes simplex-Virus zum überwiegenden Teil bereits in den ersten vier postoperativen Wochen nachgewiesen. Von insgesamt 51 infizierten Patienten mit Nierentransplantation fielen 68% in den ersten vier Wochen auf, und davon wiederum 37% in den ersten beiden postoperativen Wochen. Ein deutlicher Gipfel ließ sich dabei in der zweiten Woche mit 17 nachgewiesenen Infektionen (24%) darstellen.

Ab dem dritten postoperativen Monat wurden Herpes simplex-Infektionen nur noch sporadisch nachgewiesen.

Auch Pass et al. stellten eine deutliche Häufung von Herpes simplex-Infektionen in den ersten 24 postoperativen Tagen fest, wobei bereits in den ersten zwei Wochen 44% der Herpes simplex-Infektionen nachgewiesen wurden (Pass et al. 1978 - 74). Das Auftreten der Herpes simplex-Infektionen bereits kurz nach der Transplantation wird von Pass damit begründet, daß die Immunsuppression der Patienten zu diesem Zeitpunkt am höchsten ist. Dieses wertet er als weiteren Hinweis darauf, daß die Reaktivierungen durch die Immunsuppression bedingt sein müssen (Pass et al. 1978 und 1979 - 74, 75).

11 der 51 infizierten Patienten fielen durch wiederholte Reinfektionen mit Herpes simplex-Virus auf. 10 dieser Patienten hatten im Laufe der Beobachtungszeit zwei Reaktivierungen mit Herpes simplex-Virus. Eine Patientin "Wei w 34 J" hatte drei Reinfektionen, die jedesmal mit einer positiven Virusisolierung bestätigt werden konnten.

Auch bei den erstgenannten 10 Patienten gelang der Nachweis einer Virusausscheidung durch Isolierung in 15 von 20 Fällen.

Bei diesen Patienten dürfte es sich um sogenannte Herpetiker handeln, Personen mit Neigung zu Herpesrezidiven.

Daß 11 Patienten mit Nierentransplantation innerhalb von wenigen Monaten eine erneute Reaktivierung der latenten Herpes simplex-Infektion zeigten, könnte die Ursache ebenfalls in der Immunsuppressionstherapie haben. Herpetiker sind jedoch auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung anzutreffen. Douglas et al. konnten bei 5 von 6 Probanden mit Neigung zu rezidivierendem Herpes labialis in einer Beobachtungszeit von 5 Monaten mehrmals Herpes simplex-Virus isolieren. Bei den 6 Probanden konnte in 13 Fällen ein Herpes labialis festgestellt werden (Douglas et al. 1970 - 31). Das wiederholte Auftreten einer lokalisierten Infektion scheint also nicht nur durch die Immunsuppression provoziert zu werden, was bereits Spencer und Andersen feststellten (Andersen, Spencer 1970, Spencer 1975 - 3, 90).

Herpes simplex-Infektionen wurden bei den 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation hauptsächlich während der ersten vier postoperativen Wochen nachgewiesen. In dieser Zeit läßt sich außerdem in der 3. Woche mit 34 von insgesamt 51 nachgewiesenen Herpes simplex-Infektionen ein deutlicher Gipfel feststellen. Im zweiten Monat konnten 11 weitere Infektionen mit Herpes simplex-Virus festgestellt werden. Danach fanden sich nur noch vereinzelte Fälle.

In dieser zeitlichen Verteilung der HSV-Infektion ist jeweils nur die erste Reaktivierung der 11 Herpetiker einbezogen. Wie Tabelle 9 zeigt, erfolgten die neuerlichen Reinfektionen, mit einer Ausnahme, zu einem deutlich späteren Zeitpunkt (zwischen dem 5. und 11. postoperativen Monat).

Sie wurden also zu einer Zeit nachgewiesen, in der bei reduzierter Immunsuppression bei den Nierentransplantationspatienten insgesamt nur noch sporadisch Infektionen mit Herpesviren gefunden werden. Die Ursache der neuerlichen Reaktivierungen von Herpes simplex-Infektionen dürfte somit ihre Ursache nicht allein in der Immunsuppressionstherapie haben, sondern vielmehr auch in der individuellen Neigung der betroffenen Patienten zu wiederholten Rezidiven.

Bei 5 der 11 vermutlichen Herpetiker konnten dabei während 5 von 10 Reaktivierungen nicht nur in Rachenspülwasser, sondern gleichzeitig auch aus Urin HSV isoliert werden. Die Virustypisierung mit Hilfe der Immunperoxidasetechnik ergab schließlich in jedem Fall den Nachweis von Herpes simplex-Virus Typ 1 im Rachenspülwasser und Herpes simplex-Virus Typ 2 im Urin.

Herpes simplex-Virus Typ 1 verursacht meist Haut- und Schleimhaut-effloreszenzen im Mundbereich. Herpes simplex-Virus Typ 2 ist meist Ursache des Herpes genitalis, der durch ähnliche Haut- und Schleimhautveränderungen in der Urogenitalgegend charakterisiert ist.

Die obengenannten Isolierungsergebnisse bei 5 Nierentransplantationspatienten weisen somit auf eine gleichzeitige Reaktivierung von beiden Typen des Herpes simplex-Virus hin. Diese scheint besonders bei den sogenannten Herpetikern der Fall zu sein, da in der Gruppe der Patienten mit lediglich einer Reaktivierung diese Konstellation nur einmal zu finden war. Dieser Patient konnte jedoch nach dieser Infektion nicht weiter verfolgt werden, so daß keine Aussage darüber möglich ist, ob es sich hier ebenfalls um einen Herpetiker gehandelt hat.

Pass et al. konnten eine gleichzeitige Infektion mit Herpes simplex-Virus Typ 1 und Typ 2 bei einem von 28 infizierten Patienten (2,5%) feststellen (Pass et al. 1978 - 74).

Lopez et al. stellten einen Zusammenhang zwischen Herpes simplex-Infektionen und klinischen Symptomen wie Fieber, Leukopenie und Abstoßungsreaktion her, wie sie auch häufig bei Cytomegalie-Infektionen gefunden werden.

Bei diesen Herpes simplex-Infektionen konnte Lopez das verursachende Virus im Urin isolieren oder einen signifikanten Titeranstieg im Serum nachweisen. Aufgrund dieser Ergebnisse, verbunden mit der oben angegebenen klinischen Symptomatik, vermutete er eine systemische Ausbreitung der Herpes simplex-Infektion. Eine Herpes simplex-Infektion mit sogenannten Fieberbläschen, jedoch ohne signifikantem Titeranstieg, war nach den Ergebnissen von Lopez et al. nicht mit einer Abstoßungsreaktion verbunden (Lopez et al. 1978 - 74).

Unter Berücksichtigung dieser Feststellung von Lopez wäre bei den hier untersuchten Nierentransplantationspatienten mit Isolierung von Herpes simplex-Virus im Urin und Rachenspülwasser somit eine systemische Infektion anzunehmen.

Die Ergebnisse der Typisierung, das in jedem Fall Herpesviren verschiedener serologischer Typen zeigte, sprechen jedoch gegen diese Annahme.

Bei 90% der infizierten Patienten mit Nierentransplantation, wurde das Herpes simplex-Virus aus Rachenspülwasser isoliert. Der Nachweis einer Ausscheidung im Urin gelang mit 11,9% der Fälle wesentlich seltener. Bereits Pass et al. kamen 1978 zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie fanden in 10% der infizierten Patienten mit Nierentransplantation eine Ausscheidung von Herpes simplex-Virus im Urin und in 57,5% im Rachensekret (Pass et al. 1978 - 74).

Infektionen mit Herpes simplex-Virus Typ 2 sind demnach, wie auch die Ergebnisse der Virustypisierung mit Hilfe der Immunperoxidasetechnik zeigten, seltener als Infektionen mit Herpes simplex-Virus Typ 1. Die Zeitdauer der Ausscheidung von Herpes simplex-Virus betrug in der Regel 14 bis 30 Tage, in einem Fall waren es etwa 45 Tage. Sie war in der Regel also erheblich kürzer als bei Cytomegalie-Infektionen mit einer maximalen Ausscheidungsdauer von 9 Monaten. Eine solche Beobachtung wurde bereits von Naraqui et al. 1970 gemacht (70).

Aus den bisherigen Ausführungen wird ersichtlich, daß auch bei einer Reinfektion mit Herpes simplex-Virus die Diagnose wegen der klinischen Konsequenzen bei Patienten mit Nierentransplantation möglichst früh - zeitig erfolgen soll.

Dabei erweist sich die Isolierung im Vergleich zur Komplementbindungsreaktion als deutlich überlegen.

In dieser Studie wurden 83,7% aller Herpes simplex-Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation zuerst durch die Virusisolierung nachgewiesen.

Bemerkenswert ist außerdem, daß 58% der Herpes simplex-Infektionen ausschließlich durch die Isolierung des Virus festgestellt wurden.

Im Vergleich dazu ergab die Komplementbindungsreaktion lediglich bei 16,3% der infizierten Nierentransplantationspatienten den ersten Hinweis auf eine Reaktivierung der latenten Herpes simplex-Infektion, darunter in 14% der Fälle als einziger Test.

42% der Herpes simplex-Infektionen konnten zwar auch durch die Komplementbindungsreaktion nachgewiesen werden, jedoch in den meisten Fällen mit einer deutlichen Verzögerung von bis zu mehreren Wochen gegenüber der Isolierung.

Eine akute Virusinfektion wird im allgemeinen durch einen signifikanten Titeranstieg der entsprechenden Antikörper in zwei im Abstand von 2 bis 3 Wochen gewonnenen Serumproben erkannt. Hierfür wird ein Ansteigen des Ausgangstiters um mindestens das Vierfache gefordert.

Dieser Antikörpertiteranstieg erfolgte bei den Patienten mit Nierentransplantation in den meisten Fällen so langsam, daß eine Aussage über das Vorliegen einer Herpes simplex-Infektion erst mit mehrwöchiger Verspätung möglich war.

Dies erklärt sich schon dadurch, daß es sich in fast allen Fällen um Reinfektionen mit Vorhandensein von niedrig- bis mitteltitrigen Antikörpern handelt, deren Titer nur langsam weiter ansteigt.

Douglas et al. konnten bei Patienten mit Nierentransplantation im Neutralisationstest keine signifikanten Titerbewegungen feststellen, obwohl Herpes simplex-Virus isoliert oder das klinische Bild eines Herpes auftrat. Die Antikörpertiter lagen dabei in einem Bereich zwischen 1:8 und 1:1024 (Douglas et al. 1970 - 31).

Spencer und Andersen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, da sie bei 16 Patienten mit dem klinisch feststellbaren Herpes nur in einem Fall einen signifikanten Titeranstieg nachweisen konnten (Spencer, Andersen 1970 - 89).

Daß zudem Patienten mit Nierentransplantation häufig nicht imstande sind, während einer akuten Herpes simplex-Infektion vermehrt Antikörper zu bilden, könnte auch dies das häufige Versagen der Serologie in der Diagnose der Infektion verursacht haben. Dies gilt um so mehr, als Herpes simplex-Infektionen vor allem während der ersten postoperativen Wochen mit der höchsten Dosierung von Immunsuppressiva auftreten.

Montgomery et al. berichteten jedoch in diesem Zusammenhang, daß auch bei Normalpatienten während einer akuten Herpeserkrankung in der Komplementbindungsreaktion kein Antikörpertiteranstieg nachweisbar war (Montgomery et al. 1969 - 66).

Sie hatten auch bei 4 Patienten mit Nierentransplantation und einer generalisierten Herpes simplex-Infektion keinen signifikanten Anstieg des Antikörpertiters finden können.

Cheeseman et al. fanden dagegen bei 19 von 24 Patienten mit positiver Virusisolierung auch einen signifikanten Antikörpertiteranstieg (Cheeseman et al. 1979 - 21).

Die hier vorliegenden Ergebnisse stellen die unterschiedliche Wertigkeit sowohl der Isoliermethode als auch der Komplementbindungsreaktion im Nachweis der Herpes simplex-Infektion vor allem dann heraus, wenn auch der Zeitpunkt der Reaktivierung berücksichtigt wird.

In den ersten vier postoperativen Wochen mit 68% aller Herpes simplex-Infektionen wurden diese mit einer Ausnahme in der 4. Woche ausschließlich zuerst durch die Isolierung nachgewiesen. Die Komplementbindungsreaktion gewann erst danach an Bedeutung. In der Zeit vom 3. bis zum 8. postoperativen Monat wurden bei den Nierentransplantationspatienten noch 16 Infektionen mit Herpes simplex-Virus nachgewiesen. Dabei führte in neun Fällen die Isoliermethode und in sieben Fällen die Komplementbindungsreaktion zuerst zur Diagnosestellung.

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint die immunsuppressive Therapie der Nierentransplantationspatienten doch einen Einfluß auf die Bildung von Antikörpern gegen Herpes simplex-Virus zu haben. Dies wäre eine Erklärung für das Versagen der Komplementbindungsreaktion im Nachweis der Herpes simplex-Infektion während der ersten vier postoperativen Wochen. Danach scheint die Fähigkeit der Nierentransplantationspatienten zur vermehrten Antikörperbildung wieder zuzunehmen, weshalb nun auch die Komplementbindungsreaktion mit Erfolg eingesetzt werden kann.

Das Herpes simplex-Virus verursacht auch bei Patienten mit Nierentransplantation in der Regel lokalisierte Infektionen im Haut- und Schleimhautbereich. Diese lokale Begrenzung der Infektion kann ebenfalls ein Grund für den häufig fehlenden signifikanten Antikörpertiteranstieg zu sein, vor allem wenn es sich um die Reaktivierung einer schon bestehenden latenten Infektion handelt.

Die Isolierung ist unter Berücksichtigung sämtlicher Ergebnisse im Nachweis der Herpes simplex-Infektion bei Patienten mit Nierentransplantation der Komplementbindungsreaktion eindeutig überlegen. Bei günstigen Transportmöglichkeiten in ein virologisches Labor und der Möglichkeit sofortiger Verarbeitung der Proben ist die Isolierung eine schnelle und zuverlässige Methode. Ein Ergebnis in Form eines typischen cytopathischen Effekts liegt häufig schon nach ein bis drei Tagen vor.

Der Einsatz des Enzymimmunassays erscheint somit nicht ganz so dringlich wie bei der Cytomegalie-Infektion.

Auch ist wegen der meist lokalen Begrenzung der Herpesrezidive in Haut und Schleimhaut wahrscheinlich, daß wie in der Komplementbindungsreaktion häufig kein signifikanter Titeranstieg erreicht wird. Es ist deshalb nicht zu erwarten, daß der ELISA bei der Diagnose der HSV-Infektion den gleichen Stellenwert wie bei der Diagnose der CMV-Infektion haben wird.

5.3.

Infektionen mit Epstein-Barr-Virus

Das Epstein-Barr-Virus ist der Erreger der infektiösen Mononukleose (Editorial 1973 - 110). Bei typischer klinischer Symptomatik wird häufig eine Mitbeteiligung mehrerer Organe wie Leber und Milz beobachtet.

Dieses Virus persistiert ebenso wie das Cytomegalievirus nach der Primärinfektion lebenslang im Organismus. Reaktivierungen können auch hier durch Schwächung der Immunabwehr ausgelöst werden. Infektionen bzw. Reaktivierungen werden häufig bei Patienten mit Nierentransplantation beobachtet (Spencer 1975 - 90). Als Ursache wird die immunsuppressive Therapie dieser Patienten betrachtet (Strauch et al. 1974 - 92). Zusätzlich soll auch das Transplantat eine Rolle spielen, da es Lymphozyten enthalten kann, die durch Epstein-Barr-Virus infiziert sind (Chang et al. 1978 - 17).

Henle et al. beobachteten das Auftreten von Infektionen mit Epstein-Barr-Virus nach Bluttransfusion (Henle et al. 1970 - 48). Dieser Übertragungsweg ist auch bei Patienten mit Nierentransplantation möglich, da diese in der Regel mehrere Konserven erhalten (Posttransfusions-syndrom).

Spencer berichtete über klinische Symptome wie Fieber und Lymphknotenschwellungen bei Epstein-Barr-Virus-Infektionen von Patienten mit Nierentransplantation. Diese Symptome sind auch bei der infektiösen Mononukleose zu beobachten (Spencer 1975 -90). In seltenen Fällen kann auch eine meist milde Hepatitis beobachtet werden (Ware et al. 1979 - 104).

Chatterjee et al. konnten lediglich bei einem von 14 infizierten Patienten gleichzeitig mit einer Abstoßungsreaktion Fieber und Mononukleose feststellen (Chatterjee et al. 1978 - 18.)

Strauch et al. konnten jedoch keine typischen klinischen Symptome mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion in Zusammenhang bringen (Strauch et al. 1974 -92).

Serologische Zeichen einer Infektion mit Epstein-Barr-Virus können, wie auch die vorliegenden Ergebnisse zeigen, bei Patienten mit Nierentransplantation häufig nachgewiesen werden.

Bei 16 von 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation fiel eine Infektion mit Epstein-Barr-Virus auf.

Die Diagnose wurde anhand eines signifikanten Anti-VCA(IgG)-Titeranstiegs gestellt. In fast allen Fällen handelte es sich um Reaktivierungen, da diese Antikörper bereits präoperativ nachweisbar waren. Ein Patient hatte aufgrund einer nachweisbaren Serokonversion bereits zu einem frühen Zeitpunkt (11 Tage nach der Nierentransplantation) eine Primärinfektion mit Epstein-Barr-Virus und wurde vermutlich bei der Transplantation durch Blut oder das transplantierte Organ infiziert.

Unter den obengenannten 16 infizierten Patienten mit Nierentransplantation fallen 5 außerdem durch den Nachweis von Anti-EA auf. Unter diesen 5 Patienten befindet sich der einzige Fall einer Primärinfektion.

Der Nachweis von Anti-EA gilt als Hinweis für eine frische Infektion mit Epstein-Barr-Virus. Die Bildung von Anti-EA wird mit der Virusproduktion durch infizierte Zellen in Zusammenhang gebracht (Epstein, Achong 1977 - 34).

Mit 22% wurden Infektionen bzw. Reaktivierungen mit Epstein-Barr-Virus bei den 72 Patienten mit Nierentransplantation seltener festgestellt als Infektionen mit Cytomegalie- und Herpes simplex-Virus. Die Häufigkeit ist jedoch im Vergleich zu den Kontrollgruppen größer.

Die Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus war sowohl bei den Nierentransplantationspatienten als auch in den beiden Kontrollgruppen gleich hoch.

von 34 Dialysepatienten fielen 6 durch einen Anti-VCA(IgG)-Titeranstieg bzw. den Nachweis von Anti-EA auf. Dies entspricht einer Häufigkeit von 17%. Für die Gruppe der Blutspender ergab sich aufgrund des Nachweises von Anti-EA eine Infektionsrate von 7%.

Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen früherer Untersucher. Chang et al. stellten allerdings bei Patienten mit Nierentransplantation Infektionen mit einer größeren Häufigkeit von 58% (10 von 18) fest, während lediglich 16% (9 von 55) der Gesunden und 11% (1 von 11) der vor einer Transplantation untersuchten Patienten das Virus ausschieden (Chang et al. 1978 - 17).

Strauch et al. erzielten ähnliche Ergebnisse. 47% der von ihnen untersuchten 21 Patienten mit Nierentransplantation fielen durch eine Epstein-Barr-Virus-Infektion auf, während bei nicht immunsupprimierten Patienten lediglich eine Häufigkeit von 18% gefunden wurde (Strauch et al. 1974 - 92).

Außerdem stellen sie fest, daß Epstein-Barr-Virus-Infektionen ausschließlich bei seropositiven Transplantationspatienten zu finden sind.

Chang et al. und Strauch et al. fanden eine höhere Zahl an Epstein-Barr-Virus-Infektionen. Die Diagnose wurde dabei anhand des Nachweises einer Virusausscheidung erstellt. Allerdings untersuchten sie deutlich weniger Patienten. Naraqui et al. stellten mit Hilfe des Nachweises eines signifikanten Anti-VCA-Titeranstiegs bei 30 Patienten mit Nierentransplantation eine Infektionshäufigkeit von 30% fest (Naraqui et al. 1977 - 71). Bei Dialysepatienten konnten sie dagegen keinen Anhalt für eine Infektion mit Epstein-Barr-Virus finden.

Epstein-Barr-Virus-Infektionen werden bevorzugt in den ersten vier Monaten nach der Nierentransplantation nachgewiesen. 15 der 16 Patienten mit reaktivierter oder erstmaliger Epstein-Barr-Virus-Infektion fielen diesbezüglich bereits innerhalb der ersten vier postoperativen Monate auf. Eine Infektionshäufung zu einem bestimmten Zeitpunkt war jedoch nicht zu finden.

Bereits Spencer berichtete 1975, daß Infektionen mit Epstein-Barr-Virus bei Patienten mit Nierentransplantation hauptsächlich im 2. und 3. postoperativen Monat auftreten (Spencer 1975 - 90).

Naraqui et al. legten diesen Zeitraum über die ersten 6 postoperativen Monate fest (Naraqui et al. 1977 - 70).

Abweichend davon bemerkten Chang et al., daß lediglich 15% der von ihnen nachgewiesenen Epstein-Barr-Virus-Infektionen während der ersten beiden Monate auftreten, während in der Zeit vom 3. bis zum 12. postoperativen Monat eine deutlich größere Häufigkeit von 85% zu finden war. Aus diesem Grund müßten neben der Immunsuppression auch andere Faktoren eine Rolle spielen (Chang et al. 1978 - 17).

Zur Feststellung einer Epstein-Barr-Virus-Infektion bzw. einer Reaktivierung wurde der Nachweis des Anti-VCA(IgG)-Titeranstiegs und des Anti-EA im Immunfluoreszenztest eingesetzt.

Das Anti-EA kann im allgemeinen kurz nach dem Auftreten oder einem Titeranstieg von Anti-VCA nachgewiesen werden. Dies gilt als Hinweis für eine kurz zuvor stattgefundene Infektion oder eine Reaktivierung mit Epstein-Barr-Virus. Hier war Anti-EA lediglich bei 5 der 16 infizierten Patienten mit einem niedrigen Titer nachweisbar. In vier Fällen handelte es sich um Reaktivierungen, in einem Fall um eine Primärinfektion.

In zwei Fällen trat es mit einer erheblichen Verspätung von 4 bzw. 8 Monaten nach Titeranstieg von Anti-VCA auf. In zwei weiteren Fällen wurde die Diagnose einer reaktivierten Epstein-Barr-Virus-Infektion zuerst durch das Auftreten von Anti-EA gestellt.

Bei 11 infizierten Patienten war kein Anti-EA festzustellen. Möglicherweise fehlt Patienten mit Nierentransplantation aufgrund der immunsuppressiven Therapie die Fähigkeit zur Bildung von Anti-EA, zumal dieses auch bei Normalpatienten häufig nur mit einem niedrigen Titer zu finden ist.

Auch das verlangsamte Ansteigen des Anti-VCA(IgG)-Titers könnte die Ursache in der Immunsuppression haben. Letzteres würde insbesondere für die beiden Fälle gelten, in denen die Diagnose zuerst durch Nachweis von Anti-EA gestellt wurde. Da der einfache Nachweis von Anti-EA ausreicht, entfällt hier das bei der Diagnosestellung durch Anti-VCA erforderliche Abwarten eines Titeranstiegs.

Die oben aufgeführten Beobachtungen könnten aber auch dadurch erklärt werden, daß es sich in fast allen Fällen um endogene Reaktivierungen mit dadurch bedingten schwächeren Titerbewegungen handelt. Außerdem war der Nachweis von Anti-EA in dieser Studie erschwert, da die Herstellung von einwandfreien Antigenen mit Problemen behaftet ist.

Einige der infizierten Patienten fielen bereits präoperativ durch hohe Anti-VCA-Titer von 1:256 und höher auf.

Nach initialem postoperativen Titerabfall war zu einem späteren Zeitpunkt (nach 3 bis 8 Monaten) ein erneuter Titeranstieg bis zum Ausgangswert zu verzeichnen. Aufgrund des späteren Titeranstiegs könnte man hier den Verdacht einer Reinfektion bzw. Reaktivierung äußern.

Doch auch bei Patienten mit präoperativ niedrigeren Antikörpertitern war eine ebensolche Titerbewegung zu beobachten. Aufgrund der hier nur schwachen Titerbewegungen ergab sich kein Anhalt für eine Reinfektion.

Somit muß auch bei den erstgenannten Patienten die starke Titerschwankung wohl durch den Einfluß der Immunsuppression erklärt werden. Die Immunsuppression führt demnach zur Verminderung der Antikörperbildung. Nach Erholung des Immunsystems aufgrund der Reduktion der Immunsuppression können schließlich wieder vermehrt Antikörper gebildet werden. Dies äußert sich darin, daß der präoperativ festgestellte Ausgangstiters wieder erreicht und gehalten wird.

Somit wurden diese Anti-VCA-Titerbewegungen bei den obengenannten Patienten nicht als Hinweis auf eine Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus betrachtet.

Für eine schnelle Diagnose einer frischen Reaktivierung bzw. einer Reinfektion erscheint die angewendete Methodik als eher wenig befriedigend. Eine verbesserte Möglichkeit könnte der Einsatz eines Tests zum Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern bringen, wie dies bei der Cytomegalie-Infektion in besonderem Maße der Fall war. Da die Epstein-Barr-Virus-Infektion aufgrund der bisherigen Berichte doch keine so gravierende klinische Rolle zu spielen scheint wie die Cytomegalie-Infektion, erscheint hier der Einsatz verbesserter Testmethoden nicht so dringlich.

5.5. Infektionen mit Varicella-Zoster-Virus

Infektionen mit Varicella-Zoster-Virus (VZV) werden bei Patienten mit Nierentransplantation im Vergleich zu Infektionen mit den bisher aufgeführten Herpesviren nicht so häufig nachgewiesen.

Das Varicella-Zoster-Virus ist Erreger von zwei typischen Krankheitsbildern. Im Falle einer erstmaligen Infektion äußert sich dies als Windpocken. Die Reaktivierung des latent persistierenden Virus hingegen zeigt das klinische Bild des Zosters.

Die Windpocken zählen zu den Kinderkrankheiten. 50% der Erwachsenen besitzen nach den Aussagen von Spencer Antikörper gegen das VZV. Die Erkrankungshäufigkeit an Zoster nimmt mit zunehmendem Alter zu und beträgt etwa 0,5% der Gesamtbevölkerung (Spencer 1975 - 90).

Unter den Patienten mit Nierentransplantation betrug die Durchseuchung präoperativ etwa 60%. In den Kontrollgruppen konnte jedoch lediglich bei 8% bzw. 20% Antikörper gegen das VZV nachgewiesen werden. Die Komplementbindungsreaktion erscheint somit zur Feststellung einer Durchseuchung als wenig geeignete Methode.

Eine Reaktivierung des VZV ist möglich bei Malignomen, durch Strahlentherapie und Cytostatika sowie durch Traumen (Rifkind 1966 -83), und somit wohl durch Schwächung der Abwehrlage.

Von 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation fielen 3 Patienten, also 4,2% durch eine VZV-Infektion auf. In allen Fällen handelte es sich um Reaktivierungen des Virus. 2 dieser 3 Patienten boten dementsprechend das klinische Bild des Zosters.

Antikörper gegen VZV waren in diesen Fällen bereits präoperativ mit einem niedrigen Titer von 1:8 bzw. 1:16 nachweisbar.

Die Reaktivierung des VZV wurde in der Komplementbindungsreaktion durch einen signifikanten Titeranstieg auf das 8- bis 32-fache des Ausgangswerts angezeigt.

Ähnliche Ergebnisse erzielten bereits Rifkind et al. 1966, Lopez et al. 1974 sowie Spencer und Andersen 1970 (83, 61, 89).

Lopez et al. stellten bei 8% (1 von 13) der von ihnen untersuchten Patienten mit Nierentransplantation eine Infektion mit VZV fest. Die Diagnose gelang dabei auch anhand eines signifikanten Antikörpertiteranstiegs (Lopez et al. 1974 - 61). Spencer und Andersen erhoben die Diagnose bei 7 von 74 untersuchten Patienten (8%) aufgrund der typischen klinischen Symptomatik des Zosters. Bei 5 der 7 Patienten wurden auch serologische Untersuchungen durchgeführt; der Nachweis eines signifikanten Antikörpertiteranstiegs gelang in allen diesen Fällen (Spencer und Andersen 1970 - 89).

Rifkind et al. erkannten bei 8,2% (6 von 73) der von ihnen untersuchten Patienten mit Nierentransplantation eine Infektion mit VZV. 5 der 6 untersuchten Patienten boten das klinische Bild eines Zosters. Dabei gaben alle 6 Patienten in der Anamnese eine frühere Windpockenerkrankung an (Rifkind et al. 1966 - 83).

Somit handelte es sich auch hier um endogene Reaktivierungen. Rifkind et al. konnten jedoch keinen direkten Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie erkennen, da sie für die Allgemeinbevölkerung eine gleich hohe Erkrankungs Häufigkeit fanden.

Auch bei 35 untersuchten Dialysepatienten war die Häufigkeit einer Reaktivierung des VZV mit 3% nicht wesentlich geringer als bei immunsuppressiv therapierten Nierentransplantationspatienten (4,2%).

Lopez et al. sowie Spencer und Andersen konnten bei ihren Untersuchungen zum Nachweis der VZV-Infektion keine bestimmte zeitliche Häufung feststellen. Die von ihnen entdeckten Fälle einer Reaktivierung des VZV erfolgten verstreut über einen Zeitraum vom ersten postoperativen Monat bis zwei Jahre nach Transplantation (Lopez et al. 1974, Spencer und Andersen 1970, Spencer 1975 - 61, 89, 90).

Im Gegensatz hierzu konnten im eigenen Patientengut während einer Beobachtungszeit von einem Jahr ab dem 4. Monat nach Nierentransplantation keine Reaktivierung des VZV mehr gefunden werden.

Der Nachweis einer VZV-Reaktivierung mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion gelang in allen drei Fällen ohne Schwierigkeiten durch einen signifikanten Titeranstieg.

Die serologische Diagnose erscheint somit durch die immunsuppressive Therapie der Nierentransplantationspatienten nicht erschwert. Rifkind stellte bereits 1960 fest, daß im Vergleich zu nichtimmunsupprimierten Patienten bei Nierentransplantationspatienten gleich hohe Antikörpertiterbewegungen beobachtet werden können (Rifkind et al. 1960 - 83).

Bei klinisch bedeutsamen Reaktivierungen des VZV gelingt jedoch die Diagnose anhand der typischen Symptomatik und der Effloreszenzen ohne Schwierigkeiten bereits klinisch. Diese Auffassung wird auch durch Spencer und Andersen vertreten (Spencer und Andersen 1970 - 89). Die Diagnose ist ihrer Meinung nach schon durch klinische Inspektion möglich. Die serologische Diagnostik erscheint hier von nicht so großer Bedeutung wie dies insbesondere für die Cytomegalie-Infektion der Fall ist, deren klinische Diagnose aus bereits beschriebenen Gründen erschwert ist.

Nach den Ergebnissen von Rifkind et al. erfolgt der Antikörpertiteranstieg erst 2 bis 4 Wochen nach Auftreten des Zosters.

Möglicherweise kann durch Nachweis von IgM-Antikörpern ein Zeitgewinn erzielt werden, zumal diese auch bei einer Reaktivierung nachweisbar sind (Ross et al. 1972 - 85).

Die serologischen Untersuchungen dürften jedoch ihre Bedeutung in erster Linie in der Bestätigung einer bereits klinisch gestellten Diagnose haben.

5.6. Infektionen mit Hepatitis B-Virus

Eine häufig beobachtete Komplikation bei Patienten mit Nierentransplantation ist die Hepatitis. Als Ursache dieser Erkrankungen werden angegeben Infektionen durch Hepatitisviren A und B, Herpesviren sowie der hepato-toxische Effekt der Immunsuppressiva (Sopko, Anuras 1978, Ware et al. 1979 - 88, 104).

Die Rolle der Herpesviren in diesem Zusammenhang ist bereits beschrieben worden.

Die klinische Bedeutung der Hepatitis B liegt vor allem in der Eigenschaft des Übergangs in eine chronische Infektion. Im Zusammenhang einer Hepatitis B-Erkrankung sind auch Todesfälle beschrieben worden (Aronoff et al. 1973 - 6).

Als eine der wichtigsten Infektionsquellen sind die mehrfachen Bluttransfusionen zu betrachten (Aronoff et al. 1973, Spencer 1975 - 6, 89.).

Nach den Ergebnissen von Wolf et al. liegt für Patienten mit Nierentransplantation die Ursache einer akuten Hepatitis B-Infektion auch im Transplantat selbst (Wolf et al. 1979 - 106). Auch eine mögliche endogene Reaktivierung einer latent bestehenden Infektion wurde diskutiert (Aronoff et al. 1973, Spencer 1975 - 6, 89).

Bei Patienten mit Nierentransplantation handelt es sich meist um ehemalige Dialysepatienten, die eine besonders große Exposition gegenüber Hepatitis B haben. Die Durchseuchung mit Hepatitis B-Virus ist dementsprechend hoch. Bei 35 untersuchten Dialysepatienten dieser Studie konnte zu Beginn der Beobachtungszeit bereits eine Durchseuchung von 63% festgestellt werden. Während einer Beobachtungszeit von einem Jahr fielen von 13 seronegativen Dialysepatienten 4, also 30,7% durch eine frische Infektion mit Hepatitis B-Virus auf. Die Durchseuchung der insgesamt 35 Dialysepatienten erhöhte sich dadurch schließlich auf 74,%. Dabei erwiesen sich wiederum 54,4% der Patienten mit Hepatitis B-Infektion als chronische Träger des HB_sAg.

Mitgerechnet sind darin die vier frischinfizierten Patienten, von denen einer während der Beobachtungszeit HB_s-Ag-Träger war.

Entsprechend der vorstehenden Ausführungen zeigten 47,2% (34 von 72) der untersuchten Patienten mit Nierentransplantation präoperativ serologische Marker einer bestehenden oder abgelaufenen Hepatitis B-Virusinfektion. Von diesen waren 13 positiv im Nachweis von HB_s-Antigen. 12 dieser 13 Patienten, also 35,2% erwiesen sich schließlich im Laufe der Beobachtungszeit als chronische Träger des HB_s-Antigens.

Ein Patient konnte lediglich für die Dauer von zwei Monaten verfolgt werden. Für die Diagnose eines chronischen HB_s-Antigen-Trägertums gilt jedoch der Nachweis des HB_s-Antigens für mindestens 6 Monate.

Während der Beobachtungszeit von einem Jahr ergaben sich nach der Nierentransplantation bei 3 Patienten serologische Hinweise für eine frische Hepatitis B-Infektion.

Zwei der drei Infizierten wurden chronische Träger des HB_s-Antigens. Von 38 präoperativ seronegativen Patienten mit Nierentransplantation zeigten somit 7,9% serologische Zeichen einer Infektion durch Hepatitis B-Virus.

Nach den Untersuchungen von Aronoff et al. hatten während einer Beobachtungszeit von 7 Jahren 18 von 125 Patienten mit Nierentransplantation eine Hepatitis. In 12 dieser 18 Fälle ergab sich aufgrund des Australia Antigen-Nachweises die Diagnose einer Hepatitis B-Infektion. Dies entspricht einer etwa gleich hohen Hepatitis B-Häufigkeit von 9,6% (Aronoff et al. 1973 - 6). Ware et al. konnten bei 162 Patienten mit Nierentransplantation keinen Hinweis für eine Hepatitis A-Infektion finden, jedoch bei 4 Patienten aufgrund des Auftretens von HB_s-Antigen eine frische Hepatitis B nachweisen (Ware et al. 1979 - 104).

In der vorliegenden Studie wurde bei zwei der drei infizierten Patienten mit Nierentransplantation wurde die Hepatitis B-Infektion relativ spät nachgewiesen - im 4. bzw. 5. postoperativen Monat.

Die Inkubationszeit kann jedoch bei einer frischen Hepatitis B-Infektion mehrere Monate andauern. Somit haben sich die beiden Patienten mit

großer Wahrscheinlichkeit bereits innerhalb eines Zeitraums vom 1. bis zum 4. postoperativen Monat infiziert. Dies würde auch der postoperativen Phase entsprechen, in der fast alle Herpesvirusinfektionen nachgewiesen werden.

Ein weiterer Patient "May m 31 J" fiel durch einen frühzeitigen Nachweis einer Hepatitis B-Infektion bereits am 17. postoperativen Tag auf. Bei diesem Patienten konnte jedoch lediglich Anti-HB_c gefunden werden. Präoperativ war dieser ehemalige Dialysepatient bezüglich einer Hepatitis B serologisch unauffällig.

Der frühzeitige Nachweis einer wohl frischen Hepatitis B-Infektion etwa zwei Wochen nach Nierentransplantation spricht eher für eine bereits präoperativ erfolgte Infektion, zumal Anti-HB_c im Vergleich zum Auftreten von HB_sAg und HB_eAg später auftritt. Allerdings wurden bei diesem Patienten während der gesamten Beobachtungszeit weder HB_sAg oder AntiHB_s noch HB_eAg oder Anti-HB_e nachgewiesen.

Im Vergleich zu Infektionen mit Herpesviren, insbesondere Cytomegalie- und Herpes simplex-Virus, erscheint die Häufigkeit einer akuten Hepatitis B-Infektion bei Patienten mit Nierentransplantation deutlich geringer. Diese liegt auch erheblich unter der hier gefundenen Infektionshäufigkeit von 30,7% bei den empfänglichen Dialysepatienten. Dagegen ergaben sich bei 98 Münchner Blutspendern serologisch keine Hinweise für eine durchgemachte oder frische Hepatitis B-Infektion. Für die gesunde Allgemeinbevölkerung ist jedoch eine Durchseuchung von ca. 8% anzunehmen, wobei etwa 0,5-1% HB_sAg-Träger sind.

Die besondere Bedeutung der Hepatitis B-Infektion liegt für Patienten mit Nierentransplantation darin, daß aufgrund der immunsuppressiven Therapie häufig ein Übergang in eine chronische Hepatitis erfolgt. Aronoff et al. fanden unter 18 Nierentransplantationspatienten mit Hepatitis B-Infektion bei zwei Patienten einen fulminanten Verlauf mit letalem Ausgang. In weiteren 8 Fällen entwickelte sich eine chronisch aggressive oder chronisch persistierende Hepatitis B. Im Vergleich hierzu wird die Häufigkeit dieser Komplikationen bei nicht immunsupprimierten Patienten mit 3% angegeben (Aronoff et al. 1973 - 6).

Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv wurden zwei der drei infizierten Patienten mit Nierentransplantation chronische Träger von HB_sAg. Bezüglich der klinischen Symptomatik wird auf die Dissertation von Stefan Schleibner verwiesen.

Auffallend ist, daß einer der beiden chronischen HB_sAg-Träger, Patient "Lach m 33 J" während der Beobachtungszeit von einem Jahr nicht imstande war, Anti-HB_c zu bilden bzw. diese Antikörper gegen HB_cAg waren mit den hier verwendeten radioimmunologischen Methoden nicht nachweisbar. In weiteren Kontrollen gelang neben dem regelmäßigen Nachweis von HB_sAg auch der gleichzeitige Nachweis von HB_eAg.

Der Patient schied schließlich wegen Transplantatversagen aus der Studie und wurde erneut der Dialysetherapie zugeführt. Wegen der auffälligen Serokonstellation erfolgten jedoch weiterhin Kontrolluntersuchungen. Nach 6 Monaten unter Dialysetherapie konnte nun bei diesem Patienten neben HB_sAg und HB_eAg auch Anti-HB_c gefunden werden.

Dieser auffällige Verlauf der serologischen Parameter dürfte die Ursache ebenfalls in der immunsuppressiven Therapie haben.

Nicht zuletzt aufgrund der von Aronoff et al. beschriebenen Ergebnisse wurde ein HB_sAg-Trägerstatus als Kontraindikation für eine Nierentransplantation betrachtet.

Pirson et al. stellten bei HB_sAg-positiven Nierentransplantationspatienten eine deutlich verkürzte Transplantatüberlebensdauer sowie eine fünfmal höhere Mortalität infolge Hepatitis fest im Vergleich zu den HB_sAg-negativen Patienten (Pirson et al 1977 - 78).

Chatterjee et al. konnten jedoch bei HB_sAg-Trägern nach der Nierentransplantation keine größere Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen beobachten als in der Gruppe der seronegativen Patienten. In ihrer Aussage stützten sie sich auch auf die Aussagen mehrerer früherer Untersucher (Chatterjee et al. 1974 - 19).

Chatterjee et al. berichteten außerdem, daß bei 13 von ihnen untersuchten Patienten mit Hepatitis eher auch andere Ursachen eine Rolle spielten, insbesondere Infektion mit Cytomegalievirus und hepato-toxische Medikamente. Ebenso konnten sie bezüglich der Transplantat-

überlebensdauer keinen signifikanten Unterschied zwischen HB_sAg-positiven und seronegativen Nierentransplantatpatienten finden (Chatterjee et al 1974 - 19). Auch London et al. und Shons et al. konnten 1977 keine nachteiligen Auswirkungen des HB_sAg-Trägertums auf die Transplantatüberlebensdauer feststellen (60, 87).

34 der 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation waren bereits präoperativ seropositiv für eine durchgemachte Hepatitis B-Infektion.

Von 12 chronischen HB_sAg-Trägern wies einer schließlich nach der Nierentransplantation trotz Immunsuppression die Fähigkeit auf, nun Antikörper gegen das HB_sAntigen zu bilden.

Andererseits verlor ein weiterer chronischer HB_sAg-Träger die Fähigkeit, weiterhin Anti-HB_e zu bilden. Der erneute Nachweis von HB_e-Antigen 4 Monate nach der Nierentransplantation muß als Hinweis für neuerliche Virusvermehrung und somit Reaktivierung der bestehenden Hepatitis B-Infektion gedeutet werden.

Bemerkenswert dabei ist, daß zum gleichen Zeitpunkt eine Cytomegalie-Infektion festgestellt werden konnte.

Bereits Nagington beschrieb einen Zusammenhang zwischen Bildung von HB_sAg und einer gleichzeitigen bestehenden Cytomegalie-Infektion bei zwei Patienten mit frischer Hepatitis B-Infektion nach der Nierentransplantation. Von 357 untersuchten Patienten waren außerdem insgesamt 23 seropositiv für eine bereits präoperativ durchgemachte Hepatitis B-Infektion. 6 Patienten besaßen dabei nur Anti-HB_c. Von diesen fielen nach erfolgter Nierentransplantation drei Patienten durch erneute Bildung von HB_sAg auf. Dies wurde als Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion durch die immunsuppressive Therapie interpretiert (Nagington et al. 1977 - 70).

Die Möglichkeit einer Reaktivierung der bestehenden Hepatitis B-Infektion scheint jedoch eher gering zu sein, da dies im untersuchten Patientenkollektiv lediglich bei einem von 34 bereits präoperativ seropositiven Patienten anzunehmen ist. Ein weiterer Patient mit HB_sAg-

Trägerstatus konnte trotz Immunsuppression Anti-HB_s bilden, was für einen günstigen Verlauf spricht. Bei den verbleibenden präoperativ seropositiven Nierentransplantationspatienten ergaben sich während der Beobachtungszeit von einem Jahr keine Veränderungen in der Serokonstellation. 12 der 13 HB_sAg-Träger behielten diesen Status auch nach erfolgter Nierentransplantation weiterhin.

Dies kann jedoch nicht die Ursache allein in der Immunsuppression haben, da bekanntermaßen auch die nicht immunsupprimierten Dialysepatienten bei ihrer großen Exposition zur Hepatitis B sehr häufig chronische HB_sAg-Träger werden. Bei den Nierentransplantationspatienten mit HB_sAg-Trägertum handelte es sich um ehemalige Dialysepatienten.

Im Vergleich zu den Infektionen mit Herpesviren erscheint die Möglichkeit einer Hepatitis B-Infektion oder die Reaktivierung einer bereits bestehenden Infektion deutlich geringer. Ausgenommen werden müssen in diesem Zusammenhang die Reaktivierungen des Varicella-Zoster-Virus, die mit etwa gleicher Häufigkeit auftreten wie Infektionen durch Hepatitis B-Virus.

Von besonderer Bedeutung bleibt jedoch die Neigung der Nierentransplantationspatienten zur chronischen Persistenz von HB_sAg und zur chronischen Hepatitis.

Deshalb sind auch hier regelmäßige serologische Untersuchungen erforderlich zur frühzeitigen Feststellung einer frischen Hepatitis B-Infektion und, insbesondere bei bekanntem HB_sAg-Trägerstatus, Verlaufskontrollen.

6. Zusammenfassung

Von März 1979 bis September 1981 wurden 72 Patienten mit Nierentransplantation des Klinikums Großhadern untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 35,5 Jahren.

Zum Nachweis von Infektionen mit Herpesviren und mit Hepatitis B-Virus wurden serologische Untersuchungen von Serumproben und Isolierversuche mit Rachenspülwasser und Urin in regelmäßigen Abständen durchgeführt.

Zur Feststellung der Cytomegalie-Infektion wurde die Komplementbindungsreaktion und wegen der besonderen klinischen Bedeutung zusätzlich der ELISA mit gezieltem IgM- und IgG-Antikörpernachweis eingesetzt.

Herpes simplex- und Varicella-Zoster-Virusinfektionen wurden serologisch durch die Komplementbindungsreaktion nachgewiesen.

Die Epstein-Barr-Virusdiagnostik wurde in Immunfluoreszenztechnik (Anti-VCA(IgG), Anti-EA) durchgeführt.

In der Hepatitis B-Diagnostik wurden radioimmunologische Methoden zum Nachweis von HB_sAg, AntiHB_s, Anti-HB_c, HB_eAg und Anti-HB_e eingesetzt.

Die Isolierversuche waren auf den Nachweis einer Ausscheidung von Cytomegalie- und Herpes simplex-Virus angelegt. Positive Virusisolate wurden mittels der Immunperoxidase typisiert.

Von 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation wurden 857 Proben für Isolierversuche und 625 Proben für serologische Untersuchungen gesammelt.

An häufigsten wurde mit 69% der Nierentransplantationspatienten die Herpes simplex-Virusinfektion nachgewiesen.

An nächster Stelle folgt die Cytomegalie-Infektion, die bei 43% der Patienten festgestellt wurde.

Eine Epstein-Barr-Virusinfektion wurde bei 22% der Patienten gefunden.

Deutlich geringer ist die Nachweishäufigkeit von Varicella-Zoster- und Hepatitis B-Virusinfektion mit jeweils 4%.

Infektionen mit Herpesviren und Hepatitis B-Virus werden bei Patienten mit Nierentransplantation fast ausschließlich während der ersten vier postoperativen Monate gefunden.

Eine überlegende klinische Bedeutung besitzt dabei das Cytomegalie-virus.

Die Diagnostik zum Nachweis der Cytomegalie-Infektion bei Nierentransplantationspatienten war bisher häufig mit erheblichen Problemen verbunden. Sie konnte durch den nun kommerziell erhältlichen ELISA mit gezieltem Nachweis von IgM-Antikörpern entscheidend verbessert werden.

5.7. Nachweis verschiedener Virusinfektionen bei Patienten mit Nierentransplantation

Von 72 untersuchten Patienten mit Nierentransplantation fielen während einer Beobachtungszeit von einem Jahr 61 Patienten, also 84,7% durch mindestens eine Virusinfektion auf.

Neben der offensichtlich großen Exposition zu Virusinfektionen (meist Reaktivierung persistierender Viren) fällt auf, daß knapp über die Hälfte dieser Patienten (50,8%) durch Nachweis mehrerer verschiedener Virusinfektionen nachgewiesen werden konnten.

22 Patienten fielen durch Infektionen bzw. Reaktivierungen verschiedener Genese auf. In der Regel konnte die Kombination Herpes simplex- und einer Cytomegalie-Infektion gefunden werden. Eine Patientin zeigte die ungewöhnliche Konstellation einer Reaktivierung des Varicella-Zoster-Virus und einer Hepatitis B-Infektion zwei Monate später.

8 Patienten hatten drei verschiedene Virusinfektionen und einer der Patienten fiel durch vier verschiedene Virusinfektionen auf.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß dabei häufig zwei bzw. drei Virusinfektionen zum gleichen Zeitpunkt nachgewiesen wurden.

Patienten mit Nierentransplantation besitzen somit wohl auch eine besondere Neigung zur gleichzeitigen Infektion durch oder Reaktivierung verschiedener Herpesviren und Hepatitis B-Virus. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist die immunsuppressive Therapie dieser Patienten.

Bereits Naraqui et al. und Lopez et al. kamen zu ähnlichen Untersuchungsergebnisse, die sie ebenfalls als Auswirkung der immunsuppressiven Therapie begründen.

Naraqui et al. untersuchten 30 Patienten mit Nierentransplantation, von den 29 Patienten durch Infektionen mit Herpesviren auffielen. Dabei hatten 9 Patienten zwei verschiedene Herpes-Virusinfektionen, in der Regel Infektion mit Herpes simplex- und mit Cytomegalievirus. 5 weitere Patienten fielen durch drei Virusinfektionen auf, meist mit Herpes simplex-, Cytomegalie- und Epstein-Barr-Virus (Naraqui et al. 1977 - 71).

Auch Lopez et al. erzielten ähnliche Ergebnisse, wobei sie jedoch Infektionen bzw. Reaktivierungen von Epstein-Barr-Virus nicht nachgewiesen haben (Lopez et al. 1974 - 62).

6. L I T E R A T U R

1. Abdallah, Paul S.:
Diagnosis of Cytomegalovirus pneumonia in compromised hosts
The American Journal of Medicine, Vol. 61, 1976
2. Anders A., A. Rost, M. Moizahn, R. Häring, R. Kühnemund:
Die Nierentransplantation - Erfahrungsbericht über 177 Patienten
Med. Welt Bd. 32/Heft 34, 1981
3. Andersen, H.K., E.S. Spencer:
Cytomegalovirus infection among renal allograft recipients
Acta med. scand. 186, 1969
4. Anderson R.J., L.A. Schafer, D.B. Olin, T.C. Eickhoff:
Infectious risk factors in the immunosuppressed hosts
The American Journal of Medicine, April 1973
5. Anuras S., R. Summers:
Fulminant Herpes simplex hepatitis in an adult: Report of
a case in renal transplant recipient
Gastroenterology Vol. 70: 425-428, 1976
6. Aronoff A., M.H. Gault, S. Huang, S. Lal, K. Wu,
M.D. Moinuddin, L. Spence, L.D. MacLean:
Hepatitis with Australia antigenemia following renal transplantation
C.M.A. Journal, Vol. 108, January 6, 1973
7. Arora K.K., R. Karalakulasingam, M.J. Raff, D.G. Martin:
Cutaneous Herpesvirus hominis (type 2) infection after renal
transplantation
JAMA, Vol. 230, No. 8, November 1974
8. Balfour H.H., R.L. Simmons, W.A. Krivit, J.S. Najjarjan:
Hyperlipidemia after renal transplantation: Secondary to virus
infection
The Lancet, May 4, 1974
9. Balfour H.H.:
Cytomegalovirus. The troll of transplantation
Arch. Intern. Med. 139, March 1979
10. Banji Andrew:
Cytomegalovirus and vasculitis
British Medical Journal, 11 March, 1978

11. Betts G.F., R.B. Freeman, R.G. Douglas jr, T.E. Talley:
Clinical manifestations of renal allograft derived primary
Cytomegalovirus infection
Am J Dis Child Vol. 131, Juli 1977
12. Braun W.E., G. Nankervis:
Cytomegalovirus viremia and bacteremia in renal allograft recipients
The New England Journal of Medicine, December 7, 1978
13. Briggs J.D., M.C. Timbury, A.M. Paton, P.R.F. Bell:
Viral infection and renal transplant rejection.
British Medical Journal, 1972
14. Buchman T.G., B. Roizman, G. Adams, B.H. Stover:
Restriction endonuclease fingerprinting of Herpes simplex virus DNA:
A novel epidemiological tool applied to a nosocomial outbreak
J. Infec. Dis. 138: 488 - 498, 1978
15. Cappel R., O. Hestermans, Ch. Toussaint, P. Vereerstraeten,
D. von Beers, J. de Braekeleer, E. Schoutens:
Cytomegalievirus infection and graft survival in renal graft
recipients
Archives of Virology 56: 149 - 156, 1978
16. Castellano G.A., G.T. Hazzard, D.L. Madden, J.L. Sever:
Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay and the indirect
hemagglutinin test for the detection of antibody to Cytomegalovirus
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 136, October 1977
17. Chang R.S., J.P. Lewis, R.D. Reynolds, M.J. Sullivan, J. Neuman:
Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr-virus by patients with
lymphoproliferative disorders and by recipients of renal homografts
Annals of internal Medicine 88: 34 - 40, 1978
18. Chatterjee S.N., M. Fiala, J. Weiner, J.A. Stewart, B. Stacey,
N. Warner:
Primary Cytomegalovirus and opportunistic infections incidence in
renal transplant recipients
JAMA Vol. 240, No. 22, November 1978
19. Chatterjee S.N., J.E. Payne, M.D. Bischel, A.G. Redeker, T.V. Berne:
Successful renal transplantation in patients positive for
Hepatitis B antigen
The New England Journal of Medicine, July 11, 1974
20. Chatterjee S.N., G. Jordan:
Prospective study of the prevalent and symptomatology of
Cytomegalovirus infections in renal transplant recipients
University of California, Davis Medical Center,
California, 1979

21. Cneeseman S.H., R.H. Rubin, J.A. Stewart e.a.:
Controlled clinical trial of prophylactic human-leucocyte
interferon in renal transplantation
The New England Journal of Medicine, June 14, 1979
22. Clarke J., R.M. Craig, R. Saffro, P. Murphy, H. Yokoo:
Cytomegalovirus granulomatous hepatitis
The American Journal of Medicine Vol. 66, Febr. 1979
23. Corey L., W.E. Stamm, P.M. Feorino, J.A. Bryan, S. Wesely,
M.B. Gregg, K. Solangi:
HB_sAg-negative hepatitis in a hemodialysis unit relation to
Epstein-Barr-virus
The New England Journal of Medicine, December 18, 1975
24. Craighead J.E.:
Immunologic response to Cytomegalovirus infection in renal
allograft recipients
American Journal of Epidemiology, Vol. 90, No. 8, 1969
25. Crosby D.L., J.H. Jones, M. Sussman:
Herpetic naso-oral ulcers after renal transplantation
Lancet II, 1191-, 1969
26. Correspondence:
Hepatitis and renal transplants
The New England Journal of Medicine, Vol. 296, No. 20,
May 9, 1977
27. Deinhardt F.:
Aktuelle Hepatitis-Virologie
Klinikarzt 8, 1979
28. Deinhardt F.:
Predictive value of markers of Hepatitis virus infection
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 141, No. 3, March 1980
29. Diderholm H., U. Stenram, K.B. Tegner, R. Willeu:
Herpes simplex hepatitis in an adult
Acta med. scand. Vol. 186, pp 151 - 155, 1969
30. Diosi P., E. Moldovan, N. Tomescu:
Latent CMV infection in blood donors
British Medical Journal 1969

31. Douglas R.G. jr, R.B. Couch:
A prospective study of chronic Herpes simplex virus infection
and recurrent Herpes labialis in humans
The Journal of Immunology Vol. 104, No. 2, Febr. 1970
32. Dunea G., N. Satoru, R.A. Straffon, J.E. Figueroa,
A.A. Versaci, M. Shibagaki, W. Kolff:
Renal homotransplantation in 24 patients
British Medical Journal, 2. January 1965
33. Dusheiko G., E. Song, S. Bowyer, M. Whitcutt, G. Maier,
A. Meyers, M. Kew:
Natural history of Hepatitis B virus infection in renal
transplant recipients - a fifteen year follow-up
Hepatology 3: 330 - 336, 1983
34. Epstein M.A., B.G. Achong:
Recent progress in Epstein-Barr-virus research
Annual Reviews Microbiol. 31, 421 - 445, 1977
35. Fiala M., L. Edmondson, L.B. Guze:
Simplified method for isolation of Cytomegalovirus and demonstration
of frequent viremia in renal transplant patients
P.S.E.B.M. Vol. 144, 1973
36. Fiala M., J.E. Payne, T.V. Berne, T.C. Moore, W. Henle,
J.Z. Montgomerie, S.N. Chatterjee, L.B. Guze:
Epidemiology of Cytomegalovirus infection after transplantation
and immunosuppression
The Journal of Infectious Diseases Vol. 132, No. 4, 421 - 433, 1975
37. Fine R.N., C.M. Crushkin, S. Anand, E. Lieberman, H.T. Wright:
Cytomegalovirus in children postrenal transplantation
Amer J Dis Child, Vol. 120, Sept. 1970
38. Fine R.N., C.M. Crushkin, M. Malekzadeh, H.T. Wright:
Cytomegalovirus syndrome following renal transplantation
Arch Surg, Vol. 105, Oct. 1972
39. Friedman H.M.:
Cytomegalovirus: Subclinical infection or disease
The American Journal of Medicine, Vol. 70, Febr. 1981
40. Friedman H.M., R.A. Grossman, S.A. Plotkin, L.J. Perloff,
C.F. Baker:
Relapse of pneumonia caused by Cytomegalovirus in two recipients
of renal transplants
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 139, No. 4, April 1979

41. Frösner G.G.:
Die Aussagekraft serologischer Untersuchungsmethoden bei
Virushepatitiden
Med. Klinik 77: 236 - 245, 1982
42. Furukawa T.:
Persistent infection with human Cytomegalovirus in a
lymphoblastoid cell line
Virology 94, 214 - 218, 1979
43. Glazer J.P., H.M. Friedman, R.A. Grossman, C.F. Baker,
S.E. Starr, S.A. Plotkin:
Cytomegalovirus vaccination and renal transplantation
The Lancet, January 14, 1978
44. Glazer J.P., H.M. Friedman, R.A. Grossman, S.E. Starr,
C.F. Baker, L.J. Perloff, Eng-Shang Huang, S.A. Plotkin:
Live Cytomegalovirus vaccination of renal transplant candidates
Annals of Internal Medicine 91: 676 - 683, 1979
45. Grauballe P.C., B.F. Vestergaard:
ELISA for Herpes simplex virus type 2 antibodies
The Lancet, November 12, 1977
46. Hedley-White E.T., J.E. Craighead:
Generalized cytomegalic inclusion disease after renal
homotransplantation
The New England Journal of Medicine, March 4, 1965
47. Henneberg G., G. Antonidas:
Serologische Untersuchungen über das Vorkommen von
komplementbindenden Antikörpern gegen das CMV in West-Berlin
Zentralblatt für Bakteriologie, 213: 416 - 427, 1970
48. Henle W., G. Henle, M. Seriba, C.R. Joyner, F.S. Harrison,
R. von Essen, J. Paloheimo, E. Klemola:
Antibody response to the Epstein Barr virus and Cytomegalovirus
after open-heart - and other surgery
The New England Journal of Medicine, Vol. 282, No. 19, May 7, 1970
49. Hills R.B. jr, D.T. Rowland jr, D. Rifkind:
Infectious pulmonary disease in patients receiving
immunosuppressive therapy for organ transplantation
New England Journal of Medicine, 271: 1021 - 1027, 1964
50. Ho M., S. Suwansirikul, J.N. Dowling, L.A. Youngblood,
J.A. Armstrong:
The transplanted kidney as a source of Cytomegalovirus infection
The New England Journal of Medicine, November 27, 1975

51. Huang Eng-Shang, J.S. Pagano:
Comparative diagnosis of Cytomegaloviruses: New Approach
52. Jensen M.M.:
Viruses and kidney disease
American Journal of Medicine, December 1967
53. Kantor G.L., L.S. Goldberg, B.L. Johnson, M.M. Derechin,
E.V. Barnett:
Immunologic abnormalities induced by postperfused Cytomegalovirus
infection
Annals of Internal Medicine, 73: 553 - 558, 1970
54. Knez V., J.A. Stewart, D.W. Ziegler:
Cytomegalovirus specific IgM and IgG response in humans studied
by radioimmunoassay
The Journal of Immunology, Vol. 117, No. 5, Part 2, Nov. 1976
55. Krech U., M. Jung:
Epidemiologie, Virologie und virologische Diagnose der Cytomegalie
Klin. Wochenschrift 51, 529 - 532, 1973
56. Koranda F.C., E.M. Dehmel, G. Kahn, I. Penn:
Cutaneous complication in immunosuppressed renal homograft recipients
JAMA Vol. 229, No. 4, July 22, 1974
57. Lee F.K., A.J. Nahmias, S. Stagno:
Rapid diagnosis of Cytomegalovirus infection in infants by
electron microscopy
The New England Journal of Medicine, Vol. 229, No. 23, Dec. 7, 1978
58. Lemon S.M., L.M. Hutt, Y.-T. Huang, J. Blum, J.S. Pagano:
Simultaneous infection with multiple Herpesviruses
The American Journal of Medicine, Vol. 66, Febr. 1979
59. Linneman C.C., M.R. First, M.M. Alvira, J.W. Alexander,
G.M. Schiff:
Herpesvirus hominis type 2 meningoencephalitis following renal
transplantation
The American Journal of Medicine, Vol. 61, Nov. 1976
60. London W.T., J.S. Drew, B.S. Blumberg, R.A. Grossman,
P.J. Lyons:
Association of graft survival with host response to Hepatitis B
infection in patients with kidney transplants
The New England Journal of Medicine, Febr. 7, 1977

61. Lopez C., R. Simmons, S.M. Mauer, J.S. Najjarjan, R.A. Good:
Associations of renal allograft rejections with virus infections
The American Journal of Medicine, March 1974
62. Mangi R.J., J.C. Niederman, J.E. Kelleher, J.M. Duryer,
A.S. Evans, F.S. Kantor:
Depression of cell-mediated immunity during acute infectious
Mononucleosis
The New England Journal of Medicine, Nov. 28, 1974
63. Mayr et al.:
Virologische Arbeitsmethoden Bd. 1 und 2
Springer Verlag 1974, 1977
64. Medearis D.M.:
CMV immunity: Imperfect but protective
The New England Journal of Medicine, Vol. 306, No. 16,
April 22, 1982
65. Mills K.W.:
Serotyping Herpes simplex virus isolates by ELISA
Journal of Clinical Microbiology, Jan. 1978: 72 - 76
66. Montgomerie J.Z., D.M.O. Becroft, M.C. Croxson, P.B. Doak,
J.D.K. North:
Herpes simplex virus infection after renal transplantation
The Lancet, October 25, 1969
67. Musiani M., M. Zerbini, F. Fatone, C. Feletti,
V. Bonomini, M. La Placa:
Cytomegalovirus antibody in the urine of renal transplant patients
J. Med. Microbiol., Vol. 10, 1977
68. Nagington J.:
Cytomegalovirus antibody production in renal transplant patients
J. Hyg., Camb. 69: 645 - 660, 1971
69. Nagington J., Y.E. Crossart, B.J. Cohen:
Reactivation of Hepatitis B after transplantation operations
The Lancet, March 12, 1977
70. Naraqui S., G.G. Jackson, D. Jonasson, H.M. Yamashiroy:
Prospective study of prevalence, incidence and source of
Herpesvirus infections in patients with renal allografts
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 136, No. 4, Oct. 1977

71. Neild G., T. Southee:
Cytomegalovirus infection and renal transplantation
The Lancet, March 17, 1979
72. Oehme J.:
Klinik der Cytomegalie
Klin. Wochenschrift 51, 523 - 528, 1973
73. Osborn J.E.:
Cytomegalovirus: Pathology, immunology, and vaccine initiatives
The Journal of Infectious Disease, Vol. 143, No. 4, April 1981
74. Pass R.F., W.K. Long, R.J. Whitley, S.-J. Soong,
A.G. Diethelm, D.W. Reynolds, C.A. Alford:
Productive infection with Cytomegalovirus and Herpes simplex
virus in renal transplant recipients: Role of source of kidney
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 137, No. 5, May 1978
75. Pass R.F., R.J. Whitley, J.D. Whelchel, A.G. Diethelm,
D.W. Reynolds, C.A. Alford:
Identification of patients with increased risk of infection with
Herpes simplex virus after renal transplantation
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 140, No. 4, Oct. 1979
76. Pass R.F., R.J. Whitley, A.G. Diethelm, J.D. Whelchel,
D.W. Reynolds, C.A. Alford:
Cytomegalovirus infection in patients with renal transplants:
Potentiation by ATG and an incompatible graft
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 142, No. 1, July 1980
77. Pass R.F., P.D. Griffiths, A.M. August:
Antibody response to Cytomegalovirus after renal transplantation:
Comparison of patients with primary and recurrent infections
Journal of Infectious Diseases, Vol. 147: 40 - 46, 1983
78. Pirson Y., G.P.J. Alexandre, C. van Yperslede Strihon:
Long term effect of HB_s antigenemia on patient survival after
renal transplantation
The New England Journal of Medicine, Vol. 296, No. 4, Jan. 27, 1977
79. Pronovost A.D., A. Baumgarten, G.D. Hsiung:
Sensitive chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay for
quantification of human immunoglobulin G and detection of Herpes
simplex virus
Journal of Clinical Microbiology, Jan. 1981
80. Rand K.B., T.C. Merigan:
Cytomegalovirus: A not so innocent bystander
JAMA Vol. 240, No. 22, Nov. 24, 1978

81. Rasmussen L., D. Kelsall, R. Nelson, W. Carney, M. Hirsch, D. Winston, J. Preiksaitis, T.C. Merigan:
Virus-specific IgG and IgM antibodies in normal and immunocompromised subjects infected with Cytomegalovirus
J. Infec. Dis. 145: 191 - 199, 1982
82. Richardson W.P., R.B. Colvin, S.H. Cheeseman, N.E. Tolckoff-Rubin, J.T. Herrin, B. Cosimi, A.B. Collins, M.S. Hirsch, R.T. McCluskey, P.S. Russel, R.H. Rubin:
Glomerulopathie associated with Cytomegalovirus viremia in renal allografts
N. Engl. J. Med. 305: 57 - 63, 1981
83. Rifkind D.:
The activation of Varicella-zoster virus infections by immunosuppressive therapy
J. Lab. & Clin. Med., Sept. 1966
34. Rifkind D., N. Goodman, R.B. Hill:
The clinical significance of Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients
Annals of Internal Medicine, Vol 66, No. 6, June 1966
85. Ross C.A., R. McDaid:
Specific IgM antibody in serum of patients with Herpes zoster infection
British Medical Journal 4: 522 - 523, 1972
86. Schmitz H., H.-W. Doerr, D. Kampa, A. Vogt:
Solid phase enzyme immunoassay for immunoglobulin M antibodies to Cytomegalovirus
Journal of Clinical Microbiology, June 1977
87. Shons A.R., R.L. Simmons, C.M. Kjellstrand, J.S. Najjar et al:
Correspondence: Hepatitis and renal transplants
The New England Journal of Medicine, May 19, 1977
88. Sopko J., S. Anuras:
Liver disease in renal transplant patients
The American Journal of Medicine, Vol. 64, Jan. 1978
89. Spencer E.S., H.K. Andersen:
Clinically evident, non-terminal infections with Herpesviruses and the Wart virus in immunosuppressed renal allograft recipients
British Medical Journal, 1.August 1970
90. Spencer E.F.:
Clinical aspects of viral infections in kidney,graft recipients
Aarhus 1975

91. Stone W.J., E.B. Scowden, C.L. Spaunth, S.P. Lowry, R.A. Alford:
Atypical herpesviruses hominis type 2 infection in uremic patients
receiving immunosuppressive therapy
The American Journal of Medicine, Vol. 63, Oct. 1977
92. Strauch B., N. Siegel, L.L. Andrews, G. Miller:
Oropharyngeal excretion of Epstein Barr virus by renal transplant
recipients treated with immunosuppressive drugs and other patients
The Lancet, Febr. 1974
93. Suwansirikul S., N. Rao, J.N. Dowling, M. Ho:
Primary and secondary Cytomegalovirus infection:
Clinical manifestations after renal transplantation
Arch. Intern. Med., Vol. 137, Aug. 1977
94. Ten Napel Ch.H.H., T.H. The:
Acute Cytomegalovirus infection and the host immune response
Clin. exp. Immunol. 39: 263 - 278, 1980
95. The T.H., M.M.A.C. Langenhuysen:
Antibodies against membrane antigens of Cytomegalovirus infected
cells in sera of patients with a Cytomegalovirus infection
Clin. exp. Immunol. 11: 475 - 482, 1972
96. The T.H., G. Klein, M.M.A.C. Langenhuysen:
Antibody reactions to virus-specific early antigens EA in
patients with Cytomegalovirus CMV infections
Clin. exp. Immunol. 16: 1 -12, 1974
97. Tilney N.L., T.B. Strom, G.C. Vineyard, J.P. Merrill:
Factors contributing to the declining mortality rate
in renal transplantation
The New England Journal of Medicine, Dec. 14, 1978
98. Tobin J.O.H., M.J. Warrell, P.J. Morris:
Cytomegalovirus infection and renal transplantation
The Lancet, April 28, 1979
99. Torfason E.G., C. Källander, P. Halonen:
Solid-phase radioimmunoassay of serum IgG, IgM and IgA
antibodies to Cytomegalovirus
Journal of Medical Virology, 7: 85 - 96, 1981
100. Tokumaru T.:
The nature of toxins of Herpes simplex virus
Archiv f.d. gesamte Virusforschung, 24: 104 - 122, 1968

101. Voller A., D.E. Bidwell:
Enzyme-immunoassays for antibodies in Measles,
Cytomegalovirus infections and after Rubella vaccination
Br. J. exp. Path. 57, 1976
102. Weller T.H.:
The Cytomegaloviruses: Ubiquitous agents with protean
clinical manifestations (2 parts)
The New England Journal of Medicine, Vol. 285, No. 4, July 22
and July 29, 1971
103. Wilson M.B., P.K. Nakane:
Recent developments in the periodate method of conjugating
horseradise peroxidase PRPO to antibodies
University of Colorado Medical Center, Denver Colorado
104. Ware A.J., J.P. Luby, B. Hollinger, E.H. Eigenbrodt et al:
Etiology of liver disease in renal transplant patients
Annals of Internal Medicine, 91: 364 - 371, 1979
105. Whelchel J.D., R.F. Pass, C.A. Alford, D.W. Reynolds,
A.G. Diethelm:
The effect of primary and recurrent Cytomegalovirus infection
upon graft and patient survival after renal transplantation
University of Alabama Medical Center, Birmingham,
Alabama, 1979 - 1980
106. Wolf J.L., H.A. Perkins, M.T. Schreeder, F. Vincenti:
The transplanted kidney as a source of Hepatitis B infection
Annals of Internal Medicine, Vol. 91, No. 3, Sept. 1979
107. Yolken R.H., F.O. Leister:
Enzyme immunoassays for measurement of Cytomegalovirus
immunoglobulin M antibody
Journal of Clinical Microbiology, Vol. 14, No. 4: 427 - 432,
Oct. 1981
108. Ziegelmaier R., H. Schneider, J. Hilfenhaus,
H. Tierfelder, F. Behrens, Th. Luthardt:
Bestimmung von Antikörpern gegen Cytomegalievirus CMV,
Varizella/Zoster-Virus VZV und Herpes simplex-Virus
Typ 1 HSV-1 im ELISA
Fresenius Z. Anal. Chem. 290: 100-101, 1978
109. ELISA in the diagnostic of infections caused by Cytomegalovirus
(detection of specific IgG and IgM antibodies)
Institute Virion Ltd., Diagnostik Laboratories
110. Editorial:
Infection with Epstein Barr virus
British Medical Journal, 31. March 1973

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. G. Frösner, der mir das Thema der vorliegenden Arbeit überlassen hat und mir jederzeit während der Anfertigung dieser Studie mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. F. Deinhardt danke ich für die mir gewährte Arbeits -
möglichkeit im Max von Pettenkofer-Institut.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. W. Land für die Mithilfe bei
der Untersuchung der Nierentransplantationspatienten des Klinikums
Großhadern.

Herrn Dr. U. Bäcker, Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes in
München, danke ich für die Überlassung von Blutspenderseren.

Lebenslauf

Ich, Margot Bayer, wurde am 26. Juni 1955 in Eltmann am Main als drittes Kind des Diplomforstwirts Karl Bayer und seiner Ehefrau Barbara, geb. Huttner geboren.

1962 wurde ich in die Volksschule Spiegelau eingeschult. Nach vier Klassen trat ich in das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Grafenau über, wo ich im Juni 1975 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinistudium nahm ich im Sommersemester 1977 an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München auf. Mein Physikum legte ich im Frühjahr 1979 ab.

Im Frühjahr 1980 erfolgte der 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Im Frühjahr 1982 der 2.Abschnitt.

Im Juni 1983 schloß ich mein Studium mit bestandenem 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Vom 1.September 1983 bis 31.August 1984 war ich als Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses Grafenau tätig.

Seit 1.September 1984 bin ich als Assistenzärztin im Institut für Laboratoriumsdiagnostik des Zentralkrankenhauses der LVA in Gauting tätig.

